

Skupinový systém Kell a Kx

Kučeráková Marta, Laurincová Mária, Macháčová Anna
NTS SR, pracovisko Žilina

Súhrn: k dispozícii ponúkame ďalší sumár informácií o jednej z klinicky najdôležitejších a najpolymorfnejších krvných skupín erytrocytov, krvnej skupine Kell. S ňou biochemicky, fenotypovo a v podstate i historicky úzko súvisí ďalšia krvná skupina: Kx. Ak vás budú pri čítaní textu odrádzať úvodné fakty o „molekulách“, ktoré sú dôležité z hľadiska komplexnosti problematiky a pochopenia laboratórnych metód, v druhej polovici sa venujeme klinickej významnosti, praktickým vyšetrovacím postupom a kazuistikám z literatúry.

Kľúčové slová: krvná skupina Kell, Kell antigén, anti-K aloprotilátka

Úvod: skupinový systém Kell bol prvým skupinovým systémom objaveným vďaka antiglobulínovému testu. Lokalizovaný je na glykoproteíne s funkciou endopeptidázy a vyznačuje sa významnou polymorfnosťou - v súčasnosti je známych 32 antigénov. Patrí medzi klinicky najvýznamnejšie krvné skupiny v transfúznej medicíne, z pohľadu etiopatogenézy hemolytickej choroby plodu/novorodenca a AIHA.

Nomenklatúra

Na označenie jednotlivých antigénov Kell skupinového systému sa používa jednak tradičná písmenková a jednak ISBT numerická nomenklatúra. Okrem toho má časť antigénov svoje vlastné historické pomenovanie, zvyčajne podľa mien pacientov, vďaka ktorým boli objavené (tab. 1).

Nomenklatúra skupinového systému Kell:

ISBT symbol : KEL
ISBT číslo : 006
Symbol génu : KEL
Počet antigénov: 32

Nomenklatúra skupinového systému Kx:

ISBT symbol : XK
ISBT číslo : 019
Symbol génu : XK
Počet antigénov: 1 [113]

História: prvé informácie o skupinovom systéme Kell pochádzajú z roku 1946, krátko po zverejnení princípu antiglobulínového testu, pomocou ktorého bol objavený. Coombs a kol. v sére matky dieťaťa narodeného so známami hemolytickej choroby novorodenca a pozitívnym PAT (priamym antiglobulínovým testom) dokázali protilátku, ktorá reagovala v NAT

(nepriamom antiglobulínovom teste) s erytrocytami novorodenca, jej manžela, staršieho dieťaťa a 7 % všetkých vyšetrovaných ľudí. Protilátku pôvodne pomenovali ako anti-Kell (dnes anti-K alebo anti-KEL1). Názov nového skupinového systému bol odvodený od prvých troch písmen priezviska matky dieťaťa - pani Kelleher (niektoré literárne zdroje uvádzajú meno Kellachar, Kellachaer). O 3 roky neskôr Levin so spolupracovníkmi objavili u rodičky dieťaťa s ľahkou formou HChN protilátku proti antigénu Cellano (k, K2). Ďalšie antigény Kp^a (Penney), Kp^b (Rautenberg) a fenotyp K_o (Kell_{null}) boli opísané v r.1957 a 1958. V roku 1958 Gibblet potvrdil u polytransfundovaného pacienta Johna Suttera protilátku, ktorá reagovala približne s 20 % z 440 testovaných vzoriek erytrocytov afrických Američanov v Seattli a nereagovala so žiadnou z 240 vzoriek belochov a Aziatov. Antigén nazvali podľa iniciál krstného mena a priezviska probanda Js^a. Walker a kol. detegovali v r. 1963 v sére černošky z Memphisu, ktorá bola, ako sa neskôr ukázalo, homozygotom pre Js^a Js^a Js^a, protilátku anti-Js^b. O pár mesiacov neskôr sa anti-Js^b dokázala u inej Afroameričanky v Chicagu.

Keď v roku 1961 Alle so spolupracovníkmi testovali vzorky krvi študentov Harvardu, u jedného z nich, pána McLeoda, zistili slabšiu expresiu Kell antigénov. Podstatu McLeodovho fenotypu sa podarilo vysvetliť až neskôr chýbaním XK proteínu, ktorý nesie Kx antigén a ktorého dedičnosť je viazaná na X chromozóm a je nevyhnutný pre expresiu Kell glykoproteínu. Kx nadobudol s novými poznatkami status samostatnej krvnej skupiny, hoci sa pôvodne považoval za súčasť krvnej skupiny Kell.

V nasledujúcom období postupne pribúdali informácie o nových Kell skupinových

antigénoch, ktorých je momentálne zdokumentovaných viac ako 30 [18, 19, 52].

Antigény: v súčasnosti je známych 32 antigénov skupinového systému Kell. Tento číselný údaj už nemusí byť momentálne aktuálny. Kell systém sa skladá zo 4 párov a 1 tripletu „protikladných“ antigénov s **vysokou** a nízkou frekvenciou výskytu v populácii: K a **k**; Kp^a, **Kp^b** a Kp^c; Js^a a **Js^b**; **K11** a K17; **K14** a K24. Okrem toho sú známe ďalšie nezávisle exprimované antigény LFA (low frequency antigens) s nízkou frekvenciou výskytu v populácii (Ul^a, K23, VLAN, VONG, KYO) a HFA (high frequency antigens) s vysokou frekvenciou výskytu (Ku, Km, K12, K13, K16, K18, K19, K22, TOU, RAZ, KALT, KTIM, KUCI, KANT, KASH, KELP). S výnimkou K5 a K20 sú antigény LFA a chýbanie HFA výsledkom substitúcie jedinej aminokyseliny v Kell glykoproteíne (tab.1) [16, 17, 18, 19, 43, 52, 55, 56, 79, 105, 113].

Výskyt jednotlivých fenotypov Kell skupinového systému závisí od populácie (tab.2). Antigén K má incidenciu 9 % u belochov, ale je omnoho menej bežný v iných populáciách: u Afroameričanov 1,5 % a Japoncov 0,02 %. Vo frekvencii vyššej ako 25 % sa nachádza u Arabov a obyvateľov Sinajského poloostrova. Kp^a a K17 sú omnoho častejšie u ľudí bielej rasy. Js^a je naopak takmer výhradne antigénom černochoch, s výskytom približne 19,5 % u afrických Američanov. Ul^a sa nachádza najmä u Fínov (2,6 %) a Japoncov (0,46 %) [18, 19, 34].

K antigén je zvyčajne dedený v cis pozícii s Kp^b; Kp^a s k. Bežný génový komplex je teda kKp^b. V európskej populácii a v Severnej Amerike má fenotyp Kp(a+) zastúpenie 2,28 % a len 1,21 % K+ ľudí je súčasne Kp(a+). Kp^a je veľmi zriedkavý u černochoch a Japoncov, Kp^b je naopak

public antigénom. V r.1979 Yamaguchi objavil anti-Levay protilátku u ženy s fenotypom Kp(a-b-) pôvodne opísanej v r.1945. Štúdie potvrdili, že antigén Levay (Kp^c) je produktom Kp^c, tretej alely Kp „sublokusu“. Kp^c homozygotov sa podarilo identifikovať spomedzi japonských pacientov s diagnostikovanou anti-Kp^b. 2 členovia jednej japonskej rodiny s fenotypom Kp(a-b-c+) boli heterozygoti pre Kp^c a K₀ [18, 19, 43].

Skupinový systém Kell má svoj „nulový“ fenotyp **K₀**, ktorý je charakterizovaný absolútnym chýbaním Kell antigénov na povrchu erytrocytov a jeho frekvencia je približne 0.000069 u Japoncov a v kaukazskej populácii [32]. K₀ erytrocyty strácajú všetky Kell antigény, vrátane Ku a Km, nemajú žiadne morfológické abnormality. S anti-Kx protilátkou reagujú silnejšie, hoci kvantita Kx je znížená. Fenotyp je podmienený nonsense, missence a zotrňovými mutáciami - vid' tab.6 [19, 113].

Okrem toho rozoznávame **Kell_{mod}**. Tento pojem zastrešuje všetky fenotypy, pri ktorých majú antigény skupinového systému Kell geneticky determinovanú slabú expresiu (tab.5).

Samostatnou jednotkou je McLeodov syndróm, kedy je značné oslabenie Kell fenotypu spôsobené chýbaním XK proteínu.

Početnosť antigénov: početnosť K antigénu pri fenotype erytrocytov K+k- stanovili Hughes-Jones a Gardnes s použitím ¹²⁵I-značenej protilátky anti-K na 4430-7050 a v prípade fenotypu K+k+ na 2100-5400 na 1 erytrocyt [35]. Masouredis a kol. mali podobné výsledky s feritín-značenou anti-IgG: 2300-5900 K na K+k+ erytrocytoch; počet „k“ antigénnych miest bol pri fenotype K+k+ a K-k+ približne rovnaký: 2000-5000 na 1 erytrocyt [72].

Tab.1. Antigény skupinového systému Kell [16, 17, 18, 19, 43, 52, 55, 56, 59, 61, 79, 105, 113]

ISBT označenie	Meno	Frekvencia	Molekulová podstata	Exón-miesto SNP	Poznámka
KEL1	K	9,0 %	Met193 (KEL:1,-2) Ser193 (KEL:1weak)	exón 6 578C>T exón 6 577T>A	alelický pár k
KEL2	k	99,8 %	Thr193	exón 6	alelický pár K
KEL3	Kp ^a (Penney)	2 % černosí < 0,01 %	Trp281	exón 8	alelické Kp ^b , Kp ^c
KEL4	Kp ^b (Rautenberg)	> 99,9 %	Arg281	exón 8	alelické Kp ^a , Kp ^c
KEL5	Ku	> 99,9 %	Komplexná		
KEL6	Js ^a (Sutter)	< 0,01 % biela rasa 19,5 % černosí	Pro597	exón 17	alelický pár Js ^b [60]
KEL7	Js ^b (Matthews)	> 99,9 %	Leu597	exón 17	alelický pár Js ^a
KEL10	Ul ^a (Karhula)	2,6 % Fínsko 0,46 % Japonsko ostatní < 0,01 %	Val494	exón 13	
KEL11	K11 (Côté)	> 99,9 %	Val302	exón 8	alelický pár KEL17
KEL12	K12 (Bockman, Boc)	> 99,9 %	His548	exón 15	
KEL13	K13 (Sgro)	> 99,9 %	Leu329	exón 9	
KEL14	K14 (Santini, San)	> 99,9 %	Arg180	exón 6	alelický pár KEL24
KEL16	k-like	> 99,9 %			
KEL17	K17 (Weeks, Wk ^a)	0,3 %	Ala302	exón 8	alelický pár KEL11
KEL18	K18 (V.M., Marshall)	> 99,9 %	Arg130	exón 4	
KEL19	K19 (Sublett, Sub)	> 99,9 %	Arg492	exón 13	
KEL20	Km	> 99,9 %			
KEL21	Kp ^c (Levay)	< 0,1 %	Glu281	exón 8	alelické Kp ^a , Kp ^b
KEL22	K22 (Ikar, N.I.)	vyšoká	Ala322	exón 9	
KEL23	K23 (Centauro)	< 0,1 %	Arg382	exón 9	
KEL24	K24 (Callois, Cls)	< 2 %	Pro180	exón 6	alelický pár KEL14
KEL25	VLAN	nízka	Arg248	exón 8	
KEL26	TOU	vyšoká	Arg406	exón 11	
KEL27	RAZ	vyšoká	Glu249	exón 8	
KEL28	VONG	nízka	Trp248	exón 8	
KEL29	KALT	vyšoká	Arg623	exón 17	
KEL30	KTIM	vyšoká	Asp305	exón 8	
KEL31	KYO	nízka	Gln292	exón 8	
KEL32	KUCI	vyšoká	Val424	exón 11	
KEL33	KANT	vyšoká	Leu428	exón 11	
KEL34	KASH	vyšoká	Cys253	exón 8	
KEL35	KELP	vyšoká			
XK1	Kx	vyšoká			

Obsolentné: KEL 8 (Kw), KEL9 (KL), KEL15 (predtým Kx)

Tab.2. Kell fenotypy a ich frekvencia výskytu v rôznych populáciách [34, 43, 105]

Fenotyp	Incidenca (%)	
	kaukazská populácia	africkí Američania
K-k+	91	98,5
K+k+	8,8	1,5
K+k-	0,2	zriedkavo 0,005
Kp(a+b-)	zriedkavo	0
Kp(a-b+)	97,7	100
Kp(a+b+)	2,3	zriedkavo
Kp(a-b-c+)	0,32 Japoncov	0
Js(a+b-)	0	1
Js(a-b+)	100	80
Js(a+b+)	zriedkavo	19

Ul^a nízka incidenca (2,6 % vo Fínsku, 0,46 % v Japonsku)

Biochémia v heslách

Kell glykoproteín (obr.č.1):

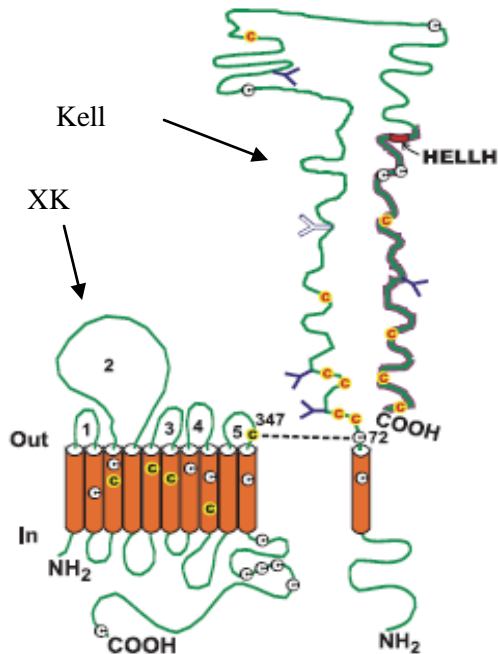
- = CD 238.
- 93-kDa membránový glykoproteín typu II.
- Polypeptidový reťazec sa skladá zo 732 aminokyselín. C-extracelulárna doména pozostáva zo 665, transmembránová z 20 a cytoplazmatická zo 47 aminokyselín [51].
- Sacharidy tvoria približne 12 % hmotnosti glykoproteínu a všetky sú N-viazanými glykozidmi. Nie je O-glykozylovaný.
- Antigen K má Met193, ktorý spôsobuje stratu glykozylácie Asn191 a je teda o 1 N-glykán chudobnejší ako antigen k. Táto odlišnosť by mohla mať spojitosť s vyššou imunogenicitou K.
- Extracelulárna doména má 5 N-glykozylačných miest (v pozícií 94, 115, 191, 345, 627) a 15 cysteínových zvyškov, ktoré zapríčiňujú formáciu početných vnútroreťazcových väzieb. Táto štruktúra vysvetľuje účinok AET a DTT. (Js^a a Js^b sú lokalizované vnútri zoskupení cysteínových zvyškov, čím sa dá zdôvodniť najvyššia citlivosť na pôsobenie redukujúcich agens) 10 z 15 cysteínových zvyškov je spoločných pre M13 endopeptidázy. Jeden z ostatných 5 cysteínov v pozícií 72 Kell glykoproteínu je spojený disulfidovou väzbou s cysteínom 347 XK proteínu do veľkého kovalentne viazaného komplexu [49, 103].
- Kell glykoproteín je okrem toho viazaný na cytoskelet erytrocytu prostredníctvom asociácie s proteínmi 4.1 a GPC [104].
- Väčšina Kell antigenov je súčasťou polypeptidového reťazca v rozsahu prvých 550 aminokyselín.
- *Funkcia:* je členom M13, neprilysinovej rodiny zinkových endopeptidáz, ktorých funkciou je regulácia bioaktívnych peptidov. Do tejto skupiny patrí napr. neutrálna endopeptidáza 24.11 (NEP alebo CALLA), 2 ECE: ECE-1 a ECE-2 a PEX (enzým asociovaný s X-viazanou hypofosfatémiou). Hlavnou úlohou Kell proteínu sa javí, podobne ako pri ECE-1, (endotelín konvertujúci enzým 1 =

metaloproteáza katalyzujúca proteolytickú aktiváciu endotelínu-1) proteolytické štiepenie endotelínu, konkrétne ET-3 v mieste Trp21-Ile22, ktorý má po tejto reakcii silný vazokonstričný potenciál. Skutočný in vivo význam je určite komplexnejší. Biologický účinok endotelínov nie je úplne jasný, pôsobia cez G proteín viazané receptory ET_A a ET_B. Na druhej strane treba poznamenať, že pacienti s K₀ fenotypom sú zdraví jedinci [34].

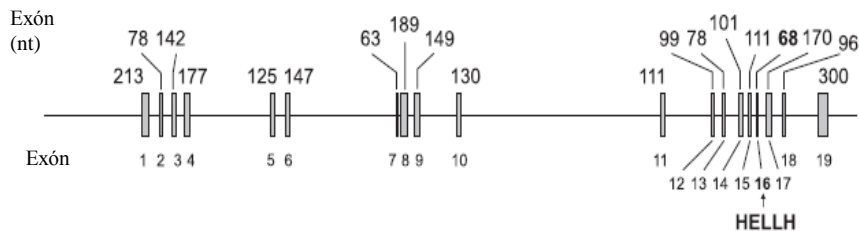
Pre funkciu Kell glykoproteínu má rozhodujúci význam C-terminálna doména. Obsahuje zinok-viažúci úsek His-Glu-Xxx-Xxx-His (HEXXH, konkrétne HELLH), ktorý je katalytickou časťou enzýmu [48, 49, 50].

- *Expresia Kell glykoproteínu a erytropoéza:* Kell glykoproteín sa objavuje na včasných progenitorových bunkách erytropoézy po glykoforíne C, ale pred glykoforínom A, band 3 proteínom a Rh proteínmi [15, 100].
- *Tkanivová expresia:* Kell mRNA bola dokázaná v rôznych tkanivách, vo vyšších množstvách v mozgu, testes, lymfatickom tkanive. Kell proteín sa dá detegovať v malých množstvách v Sertolihových bunkách testes, v slezine a tonzilách - špecificky v dendritových folikulárnych bunkách a v skeletálnom svalstve [10, 84]. Rovnako v rámci hematopoézy nie je Kell glykoproteín obmedzený len na erytroidné prekurzory a erytrocyty. Anti-K protilátka inhibuje rast K⁺ CFU-MK a CFU-GM. Podobný účinok na CFU-GM s mononukleárnymi s korešpondujúcimi antigenmi majú protilátky anti-k a anti-Kp^b [100]. Súčasne treba zdôrazniť, že sa nedokázala prítomnosť antigenov Kell skupinového systému na lymfocytoch, monocytoch, granulocytoch alebo trombocytoch [22, 23].
Kell skupinový systém však môžeme zaradiť medzi histo-krvoskupinové systémy [84].

Obr.1. Štruktúra Kell a XK proteínu [52]



Obr.2. Gén *KEL* „organizovaný“ do 19 exónov [90]



XK proteín

- Skladá sa zo 444 aminokyselín.
- Je to 50,9-kDa proteín, ktorý prestupuje erytrocytovou membránou 10-krát s intracelulárne lokalizovaným veľmi krátkym N (4 aminokyseliny) a dlhším C (71 aminokyselín) terminálnym koncom [50, 51].
- Nie je glykozylovaný.
- *Funkcia:* pravdepodobne je membránový transportný proteín, hoci jeho funkcia nie je známa. Topografia je identická s proteínmi, ktoré zabezpečujú kotransport neurotransmiterov spolu s Na^+ a Cl^- , aminokyselinové sekvencie zase svedčia pre možnosť funkcie ako glutamátového transportéra. XK proteín vykazuje podobnosť s CED-8, proteínom *Caenorhabditis elegans*, zohrávajúcim úlohu v regulácii apoptózy.

- XK mRNA bola identifikovaná vo fetálnej pečeni a u dospelých v mozgu, mieche (v neurónoch), skeletálnom svalstve, srdci, tenkom čreve, žalúdku, obličkách. Expresia Kell proteínu závisí v erytrocytovej membráne od XK proteínu, s ktorým vytvára komplex. V iných tkanivách sú Kell a XK lokalizované samostatne. V ľudskom mozgu je XK v intracelulárnych kompartmentoch neurónov, pokým Kell expresia je obmedzená na erytrocyty v cerebrálnych cievach.
- Erytrocyty, ktorým chýba XK majú tzv. McLeod fenotyp. Kell a XK sú viazané disulfidovou väzbou ako bolo uvedené vyššie. Relatívne množstvo XK proteínu pri K_0 fenotype je nižšie ako na erytrocytoch bežného Kell fenotypu, hoci expresia Kx antigénu sa javí ako zosilnená. Lee a kolektív predpokladajú, že v komplexe Kell/XK ektodoména Kell glykoproteínu čiastočne

prekrýva Kx epitopy pri klasickom erytrocytovom fenotype, ktoré sú v prípade K_o odkryté [40, 52, 91].

Genetika v kočke

Gén *KEL*

- Je uložený na chromozóme 7q33 [34, 43, 105, 114]. Niektorí iní autori uvádzajú lokalizáciu 7q34 [113].
- Skladá sa z 19 exónov a má 21,5 kb.
- 2 hlavné alely *KEL*01* a *KEL*02* sa odlišujú jediným nukleotidom v pozícii 578: T578C a kódujú všetky antigény s vysokou frekvenciou výskytu. Exón 2 kóduje cytoplazmatickú, exón 3 transmembránovú a exóny 4-19 extracelulárnu doménu. (Za nukleotid 1 sa označuje prvý nukleotid iniciačného kodónu nachádzajúci sa 120 bp od pozície prvého nukleotidu uvádzaného v starších prácach).
- Kell antigény sú výsledkom jednoduchého nukleotidového polymorfizmu, ktorý zapríčiňuje aminokyselinové substitúcie v glykoproteíne.
- HELLH- enzymaticky aktívna časť – je kódovaná exónom 16.
- Fenotyp K_o je výsledkom mutácii (tab. 6). ISBT označenie „tichých“ aliel je odvodené od pôvodnej alely, ktorá bola mutovaná, a pridaním písmena N t. j. *KEL*01N* a *KEL*02N*. Alely zodpovedné za slabé alebo modifikované Kell skupinové antigény sa označujú *KEL*01M* a *KEL*02M*. V súčasnosti je známych minimálne 22 *KEL*02N*, 11 *KEL*02M*, 1 *KEL*01M* (tab. 5 a 6)[113].

Gén *XK* :

- Je uložený na krátkom ramienku X chromozómu v časti Xp21.1.
- Má 46,2 kb. Skladá sa z 3 exónov, ktoré kódujú aminokyseliny 1–82, 83–168 a 169–444.
- Mutácie zapríčiňujú McLeod syndróm (MLS) postihujúci mužov. Ženy nosičky v dôsledku inaktívácie jedného z X chromozómov majú 2 populácie erytrocytov (jednu s McLeodovým a druhú s normálnym fenotypom) a ich pomer je premenlivý od 5 - 85 %. Bližšie o MLC sa dočítate nižšie [51, 91].

- V blízkosti tohto génu je lokus pre X-viazanú CGC, teda gén *CYBB* kódujúci veľkú podjednotku cytochrómu b₅₅₈ a lokus pre DMD (Duchenneovu muskulárnu dystrofiu) kódujúci dystrofín. Veľké génové delécie spôsobujú asociáciu MLS s CGC alebo DMD [39, 90].

Klinický význam skupinového systému Kell

Antigény skupinového systému Kell sú vysoko imunogénne a protilátky namierené proti nim môžu spôsobiť závažné formy hemolytickej choroby novorodenca a v prípade podania inkompatibilnej krvi ťažké potransfúzne reakcie. Sú obvykle triedy IgG, zvyčajne neaktivujú komplement a sú eliminované prostredníctvom extravaskulárnej clearance (tab.3).

Skupinový systém Kell a hemolytická choroba plodu/novorodenca (HChN resp. HChFN)

HChFN spôsobujú: anti-K, anti-k, anti-Kp^a, anti-Kp^b, anti-Js^a [15, 57], anti-Js^b, anti-Ul^a [85], anti-Ku, anti-K11, anti-K14, anti-K22[24].

Ťažká forma HChN bola opísaná pri: anti-K [1, 24, 41], anti-k [8, 83], anti-Kp^a [12], anti-Kp^b [6, 29], anti-Js^b [28, 86, 93], anti-Ku [64], anti-K11[24].

Antigény skupinového systému Kell sa dajú dokázať na fetálnych krvinkách vo včasnom vývojovom období. (Antigén K od 10-11., antigén „k“ od 6-7. a Kp^a od 16. týždňa gestácie [96].

V klinickej praxi sa najčastejšie stretávame s HChN spôsobenou anti-K aloprotilátkou.

Anti-K aloprotilátka sa potvrdí približne u 1,6 : 1000 tehotných žien [73]. Incidencia HChN spôsobenej touto protilátkou je podstatne nižšia, v literatúre sa uvádza, že sa vyskytuje približne u približne 5-15 % detí narodených ženám s anti-K aloprotilátkou [1]. Vo väčšine prípadov anti-K (vo veľkých súboroch viac ako v 80 %) vznikla v dôsledku predchádzajúcej imunizácie transfúznou liečbou a plod/novorodenec je obvykle K-. Napriek tomu v ére RhD profylaxie je po anti-D jednou z najčastejších protilátok a spôsobuje 10 % všetkých ťažkých foriem HChN [24, 43]. Ak má matka dieťaťa dokázanú aloprotilátku anti-K, riziko rôzneho stupňa závažnosti HChN s K+ fenotypom erytrocytov je nasledovné: v 30-50 % prípadov sa HChN nevyvinie alebo má ľahký priebeh, cca u 30-37 %

má stredne ťažkú a u 13-38 % ťažkú formu [24, 90].

Patogenéza: Anti-K HChN je charakteristická nižším stupňom hemolýzy i postnatálnej hyperbilirubinémie. V popredí laboratórneho a klinického obrazu je fetálna anémia spôsobená supresiou erytropoézy, ktorá sa vysvetľuje na základe možnej funkcie Kell glykoproteínu ako endopeptidázy pri regulácii rastu a diferenciácie erytroidných progenitorov. Kell glykoproteín sa objavuje už vo časných progenitorových bunkách erytropoézy s vysokým proliferáčnym potenciálom. Vaughan a kol. zistili, že rast K⁺ CFU-E je špecificky inhibovateľný monoklonálnou alebo polyklonálnou anti-K. In vitro assaye dokonca dokázali ešte výraznejší efekt na BFU-E ako na CFU-E. Podobný efekt má anti-k, anti-Kp^a anti-Kp^b protilátka pri prítomnosti korešpondujúcich antigénov. Iná teória predpokladá anti-K supresiu erytropoézy cez imunitnú deštrukciu včasných erytroidných prekursorov, ktoré ešte neboli hemoglobinizované, makrofágmi vo fetálnej pečeni. Okrem toho Kell protilátky in vitro inhibujú proliferáciu CFU-GM a CFU-MK. Boli zaznamenané prípady neonatálnej trombocytopenie pri anti-K HChN [46, 100]. Niektorí autori však nepozorovali výraznejší výskyt trombocytopenie, definovanej počtom trombocytov $< 150 \times 10^9/l$ v súboroch novorodencov s ťažkou anémiou spôsobenou Kell imunizáciou (10 %) v porovnaní so skupinou s anti-D HChN [3].

Anti-k aloprotilátka spôsobuje HChN veľmi zriedkavo, čo je pochopiteľné pri incidencii KK homozygotov v populácii (0,2 %).

Anti-k HChN môže mať rôzny priebeh od ľahkých po ťažké klinické formy vyžadujúce antenatálnu liečbu IUT [8, 83].

Ešte zriedkavejšia je HChN spôsobená anti-Kp^a, anti-Js^a, anti-Ul^a, ktoré sú ťažko diagnostikovateľné, pretože sú protilátkami proti antigénom s nízkou frekvenciou výskytu a nebývajú súčasťou antigénnej „výbavy“ komerčných diagnostických erytrocytov používaných pri skríningu protilátok. Na tieto protilátky treba myslieť v prípade pozitivity PAT u novorodenca s HChN a negativite skríningu protilátok, pri pozitívnej gynekologickej anamnéze (aborty, predčasné pôrody, novorodenci s klinickými a laboratórnymi známami HChN). Kp^a antigén sa nachádza v zásade na jedných z 8-11 erytrocytov diagnostických panelov. Exaktným

dôkazom je reaktivita séra matky s erytrocytami otca dieťaťa (pri ABO inkompatibilite po vysýtení aglutinínov).

Podobne zriedkavá je HChN spôsobená protilátkami proti antigénom Kell skupinového systému s vysokou frekvenciou výskytu (anti-Kp^b, anti-Js^b, anti-Ku), pri ktorých je problematické zabezpečenie eventuálnej transfúznej liečby novorodenca a matky. Imunizácia, podobne ako pri anti-K protilátke, mohla prvotne nastať po predchádzajúcej hemoterapii.

Kazuistika anti-k: Rigal a kol. opísali 2 prípady francúzskych žien s anti-k aloprotilátkou a rôznym priebehom HChN u ich detí. V prvom prípade žena (jej fenotyp K+k-; manželov fenotyp K-k+) porodila v r.1970 prvé dieťa v termíne, ktoré bolo zdravé. V tom čase dostala 1 erytrocytovú TU. V r.1972 a 1975 sa jej 2. a 4. tehotenstvo skončilo spontánnym abortom. V r.1974 a 1976 porodila predčasne v 6.mesiaci deti s hydropsom fetalis. V jej sére sa metódou NAT potvrdila protilátka anti-k s titrom 1:4096.

Druhej pacientke sa narodilo prvé dieťa -dievčatko so silne pozitívnym PAT. Anamnesticky matka dieťaťa dostala 1 TU 10 rokov pred pôrodom -počas nefrektómie. Mala fenotyp K+k- a jej manžel K-k+, v jej sére identifikovali anti-k aloprotilátku s titrom 1:16 v NAT. Dieťa malo len miernu hyperbilirubinémiu, zvládnutú bez liečby.

Kazuistika anti-Ku: u 30-ročnej ženy s K₀ fenotypom erytrocytov, s gynekologickou anamnézou jedného fyziologicky prebiehajúceho a ukončeného tehotenstva, 2 abortov a po podaní 1 TU, bol v 18. t.g. pozitívny skríning protilátok a dokázala sa aloprotilátka anti-Ku s titrom 1:1028. V 26.t.g. sonografický obraz svedčil pre hydrops plodu, preto bola zahájená IUT liečba v 1-3 týždňových intervaloch. Použila sa krv matky (celkovo 4x), ktorej bol podávaný rEPO a i.v. substituované železo. Žene sa narodilo S.C. zdravé dieťa, ktorého klinický stav a laboratórny nález nevyžadoval výmennú transfúziu a mierna forma HChN bola liečená fototerapiou. Od 15. dňa života pre pokles hladín hemoglobínu a hematokritu v krvnom obraze sa zahájila terapia rEPO. Matkine erytrocyty sa nedali dokázať v krvi dieťaťa na 100. deň [64].

Monitorovanie a liečba:

Plod/dieťa:

Ak je pozitívny skríning protilátok u tehotnej ženy s následne dokázanou špecifitou protilátky namierenu proti antigénom Kell skupinového systému, je potrebné doplnenie vyšetrenia fenotypu otca dieťaťa. Ak sa dokáže, že v jeho fenotype je prítomný antigén, proti ktorému je protilátka namierená a jedná sa o homozygota, je zrejmé, že tento antigén bude aj vo fenotype erytrocytov dieťaťa. V pravidelných intervaloch sa sleduje titer protilátky (každé 4 týždne do 24.-28. týždňa gravidity, neskôr v 2-týždňových intervaloch).

V literatúre sa názory na hodnotu kritického titra pre anti-K rôznia: od 1:8 [1, 19, 77] po 1:32 [75].

Vo všeobecnosti pri tejto špecificite protilátky má jeho výška skôr orientačný charakter, pretože nekoreluje so závažnosťou ochorenia tak, ako to evidujeme napr. pri Rh protilátkach.

U nás považujeme za kritickú hodnotu titra 1:8 pri vyšetrení NAT stĺpcovou aglutináciou. Ak je otec heterozygot, je vhodné (ale na Slovensku momentálne nedostupné) vyšetrenie *KEL* genotypu dieťaťa z periférnej krvi matky metódou PCR v reálnom čase (viď laboratórna časť), pretože odber vzorky klasickou amniocentézou, kordocentézou a biopsiou choriových klkov má svoje riziká vrátane možnej indukcie tvorby aloprotilátky. Pri nedostupnosti tohto vyšetrenia, neznámom fenotype otca a pri prekročení kritického titra anti-K je nevyhnutné sledovanie tehotných na ambulancii pre rizikóvu graviditu. Pri sonografických morfológických a Doppler zmenách zodpovedajúcich HChN a závažnej anémii plodu (morfológia plodu, placenty-ascites, veľkosť lienu a heparu, hodnota MCA-PSV = middle cerebral artery/peak systolic velocity > 1,3 x medián svedčiaca pre miernu, > 1,5 x medián pre stredne závažnú anémiu; IHUV-maximálny prietok v intrahepatálnej umbilikálnej véne) je indikovaná kordocentéza za účelom diagnostiky a možnej terapeutickú intervencie v zmysle intrauterinných transfúzií (IUT). Časový medzník pre podanie prvej IUT sa postupne posúva k skorším fázam gestácie. Sú dokumentované IUT pred 20 t.g., dokonca už v 16 t.g., hoci táto liečba má tiež svoje známe úskalia [21, 38, 67, 102, 111](tab.3).

Vyšetrenie hladiny bilirubinoidov v amniovej tekutine (hodnota delta OD₄₅₀) nemá pri anti-Kell HChN adekvátnu prediktívnu hodnotu, pretože tento patologický stav je spôsobený viac supresiou erytropoézy ako hemolýzou na rozdiel napr. od HChN spôsobenej Rh protilátkami [31, 77].

V krvnom obraze plodu/novorodenca s ťažkou formou anti-K HChN dominuje anémia s retikulocytopenou. Na rozdiel od RhD HChFN v krvnom náteri nie sú tak početné erytroblasty [2, 19, 102].

Posledné desaťročie sa štandardnou súčasťou liečby ťažkého Kell-protilátkami navodeného anemického syndrómu novorodenca stal rEPO, ktorý umožní „reštart“ protilátkou navodenej supresie erytropoézy [20, 66].

Pri porovnávaní potreby transfúznej liečby novorodencov s hemolytickou chorobou spôsobenou anti-K a anti-D protilátkou je nižšia potreba výmenných transfúzií pri anti-K, ale približne rovnaká nutnosť top-up transfúzií

(definované ako TU podávané do 3. mesiaca života po predch. exsanguinácii).

Matka dieťaťa a Kell HChN: pri protilátkach namierených proti HFA, kedy je problematické zabezpečenie kompatibilnej krvi pre IUT, sa opakovane úspešne využila krv matiek. Súčasne sa potvrdil dobrý efekt podávania rEPO + Fe pri udržiavaní únosných parametrov ich krvného obrazu po odberoch. Porovnávanie hladín EPO v krvi matky a plodu/novorodenca nesvedčia pre prestup rEPO cez placentu [86].

V literatúre sa uvádza dobrý efekt i.v. podávania IVG s alebo bez plazmaferézy matiek s anti-K aloprotilátkou [6, 11, 25].

Skupinový systém Kell a transfúzna liečba

Anti-K protilátka je najčastejšou non-Rh imúnnou antierytrocytovou protilátkou (s podielom 1/3 všetkých non-Rh imúnných protilátok). Vzniká obvykle v dôsledku predchádzajúcej transfúznej liečby a tehotenstva.

Miera antigenicity Kell antigénu je 10 x nižšia ako antigénu D, 3 x vyššia ako c, 25 x vyššia ako Fy^a a 50 - 100 x vyššia pri povnaní s Jk^a [78]. Po podaní inkompatibilných TU spôsobuje ťažké akútne alebo oneskorené hemolytické potransfúzne reakcie. Našťastie anti-K patrí k tým aloprotilátkam, ktoré sú najčastejšie dokázateľné aj po 5 rokoch od ich prvej detekcie [89].

Frekvenciu, s akou si vytvorí pacient anti-K aloprotilátku po podaní K⁺ erytrocytových TU sa pokúsili stanoviť napr. Schabel so spolupracovníkmi, ktorí sledovali skupinu 116 pacientov s fenotypom K-k⁺ po podaní K⁺ erytrocytových TU. Vyšetřili skrining protilátok skúmvkovým testom a stĺpcovou aglutináciou po 3. a 12. mesiacoch po hemoterapii. Po 3. mesiacoch detegovali anti-K u 11 z nich (9.5%). Titer protilátky vyšetřený s diagnostickými erytrocytami K+k⁺ sa pohyboval v rozmedzí 1:1 až 1:128 a jeho hodnota bola vyššia, ak sa použili K⁺ k- erytrocyty (v jednom prípade detegovali anti-K protilátku len s erytrocytami s týmto fenotypom). Po 12 mesiacoch sa anti-K dala vyšetřiť len u 5 zo spomínaných 11 pacientov (45,5 %) [88]. Aloimunizácia závisí od viacerých faktorov. Jedným z nich je pri anti-K polymorfizmus HLA-DRB1, kedy pacienti s *HLA-DRB1*11* a *HLA-DRB1*13* majú väčšiu pravdepodobnosť tvorby tejto protilátky. Špecifická sekvencia aminokyselín HLA-DR je dôležitá pre prezentáciu antigénu, K peptidu, T bunkám prostredníctvom TCR [13].

Anti-K sa môže nachádzať zriedkavo aj ako prirodzená nepravidelná protilátka. Väčšinou je triedy IgM, „silnejšia“ spôsobuje aglutináciu náplavu erytrocytov v soľnom prostredí, slabšia aglutinuje erytrocyty po pridaní AGH anti-IgM a niekedy anti-C. V niektorých prípadoch bol antigénnym stimulom pre tvorbu anti-K infekť vyvolaný kmeňom *E.coli* 0125: B15. Podobne môžu pôsobiť niektoré kmene mykobaktérii spôsobujúce pľúcnu formu TBC a *Morganella morganii* (anti-K triedy IgA). *Campylobacter jejuni* a *Campylobacter coli*, patriace k najčastejším etiologickým agens gastrointestinálnych infekcií a nesúce na svojom povrchu „štruktúry“ reagujúce s anti-K [69].

Pri výbere vhodnej TU platí jedno zo základných pravidiel: podávať K- erytrocytové TU deťom a ženám vo fertílno m veku.

Stručný prehľad ďalších Kell protilátok, ktoré spôsobujú HTR je v tab.4. Z hľadiska bežnej klinickej praxe sú pre nás skôr výnimočným „úkazom“. Niektoré z nich, ako aj spôsob riešenia problémov so zabezpečením hemoterapie uvádzame na ilustráciu nižšie.

Napríklad o protilátke anti-Js^a treba uvažovať u pacientov - cudzincov, u ktorých bola teoretická šanca, že dostali TU od darcov krvi - černocho v.

V našich podmienkach sa stretávame častejšie s anti-Kp^a protilátkou, ktorú na našom malom pracovisku novodiagnostikujeme u 2-3 pacientov za rok. V priebehu roku 2010 sme túto špecifitu protilátky potvrdili u 3 pacientov (u 2 bolo pozitívne testovanie kompatibility pri negatívnom klasickom skríningu protilátok v krvnej banke FN sP Žilina + retrospektívne sa potvrdil fenotyp Kp(a+) darcu TU; v 1 prípade sme anti-Kp^a potvrdili pri opakovanej špecifikácii protilátok u polytransfundovanej pacientky so známou 3-kombináciou aloprotilátok anti-C + anti-K + anti-Fy^a). Zabezpečenie transfúznej liečby je jednoduché (na základe negatívneho testu kompatibility s TU metódou NAT). Na druhej strane treba zohľadňovať pri špecifikáciách protilátok výskyt Kp(a+) v našej populácii a teda možnosť nálezu anti-Kp^b, HChN spôsobenú anti-Kp^a.

Anti-Ku vzniká imunizáciou ľudí s K₀ fenotypom. Protilátka reaguje so všetkými KEL- pozitívnymi erytrocytami a K₀ pacientovi musia byť podávané K₀ erytrocytové TU.

Anti-Km (+ - *anti-Kx*) sa môže vytvoriť u pacientov s McLeod syndrómom po hemoterapii. Imunohematologický nález a výber TU je spomenutý v tab.3. Sú to raritné prípady, ale keďže boli potvrdené v okolitých krajinách, treba na ne mysieť pri identifikácii protilátok a súčasne zohľadňovať základnú diagnózu a výsledky

všetkých laboratórných a ostatných pomocných vyšetrení.

Kazuistika -podanie Kp(b+) TU pacientovi s anti-Kp^b: 58-ročný pacient po hemikolektómii mal ťažký anemický syndróm. V jeho sére bola dokázaná aloprotilátka anti-Kp^b. Z dôvodu nedostupnosti TU Kp(b-) mu podali 2 inkompatibilné erytrocytové TU pod clonou i.v. IVG (400 mg/kg/deň) a a kortikoidov (500 mg HCT i.v.) s dobrou toleranciou, bez klinických a laboratórných známok skráteného prežívania transfundovaných erytrocytov [44].

Kazuistika-podanie Js(b+) TU pacientovi s anti-Js^b: 12-ročný chlapec z Nigérie s kosáčikovitou anémiou a thalasemiou, s kombináciou protilátok vrátane panaglutinínu a akútnym pľúcnym syndrómom vyžadoval urgentne transfúzie 5 erytrocytových Js(b+) TU, fenotypovo podobných, s pozitívnym testovaním kompatibility. 4 z nich boli podané v rámci výmennej transfúzie. Pacient mal dokázanú anti-Jb^b protilátku.

MMA (monocyte monolayer assay) bol vyšetrený zo vzoriek krvi pacienta 2. a 9. deň po hemoterapii. Hodnota MMA stúpla z 2,3 % (2.deň) na 88 % (9.deň). Hoci výsledky laboratórných vyšetrení a klinický obraz nesvedčili pre hemolýzu, sledovaním frakcie HbA, ktorá pomerne rýchlo klesla, sa potvrdilo skrátenie prežívania transfundovaných erytrocytov [112].

Kazuistika-„vymiznutie“ aloprotilátok vrátane anti-K + anti-Kp^b účinkom Rituximabu: 59-ročný pacient s myelofibrózou bol polytransfundovaný- dostal 24 erytrocytových TU v priebehu 24 mesiacov. Pri imunohematologickom vyšetrení sa potvrdil slabý chladový aglutinín, ktorý sa začal tvoriť po zahájení liečby Interferonom a postupne aloprotilátky anti-C, -E, -K, -Kp^b. Nasledujúci rok sa za účelom redukcie potreby hemoterapie podával metylprednisolon. Pre progresiu ochorenia sa zahájila liečba Rituximabom (375 mg/m² i.v. 1x týždenne celkovo 4 x). O 5 týždňov bol PAT iNAT u pacienta negatívny. Pacient absolvoval transplantáciu pupočníkovej krvi. Pre krvácanie a posttransplantačné komplikácie dostal 70 erytrocytových TU-všetky boli pozitívne minimálne pre 1 korešpondujúci antigén k aloprotilátkam diagnostikovaným v minulosti. U pacienta sa nevyvinuli žiadne známky potransfúznej hemolytickej reakcie a skrínung protilátok bol negatívny. Potlačenie tvorby autoaglutinínu Rituximabom je všeobecne známy fakt, v tomto prípade nastalo súčasne dlhodobé potlačenie tvorby aloprotilátok [30].

Kazuistika HTR spôsobená anti-Ku: Lin a kol. opisali prípad 79-ročného pacienta z Číny hospitalizovaného pre anemický syndróm s Hb 77g/l a CHRI s ľahkou retenciou N-látok, ktorý v priebehu 44 dní dostal 34 inkompatibilných TU. Predchádzajúca transfúzna anamnéza bola nejasná. S výnimkou úvodnej hemoterapie, nasledujúca transfúzna liečba nevedla k vzostupu hladiny hemoglobínu. V sére pacienta nedokázali protilátky, pokým nebol preložený do inej nemocnice z dôvodu potreby dialyzačnej liečby. Vtedy testovanie kompatibility svedčilo pre nález slabej protilátky a autokontrolný test bol pozitívny pri izbovej teplote. Na vyšetrenie sa použila polybrénová manuálna metodika a nález sa hodnotil ako „chladový aglutinín“. V referenčnom laboratóriu sa nakoniec potvrdil fenotyp K_{null} a protilátka anti-Ku. U pacienta sa postupne rozvinul obraz multiorgánového zlyhania a na 44. deň zomrel [58].

Tab.3. Charakteristika protilátok Kell skupinového systému

Protilátka	Charakteristika	Spôsobuje HChN	Spôsobuje HTR
Anti-k	obvykle triedy IgG, zriedkavo aj chladový aglutinín triedy IgM	áno	áno
Anti-Kp ^a	IgG, aj prirodzená nepravidelná Ab	zriedkavo, aj ťažké formy [12]	áno aj ťažké formy DHTR [46]
Anti-Kp ^b	IgG (IgG1 a IgG4), aj prirodzená nepravidelná Ab, séra obsahujúce anti-Kp ^b často obsahujú súčasne anti-K	zriedkavo, aj ťažké formy	nemúsi spôsobiť, ale dokumentované aj ťažké DHTR
Anti-Kp ^c	IgG, imúnna, zriedkavo IgM,		
Anti-Js ^a	IgG, imúnna, aj prirodzená nepravidelná triedy IgM [36]	áno	DHTR
Anti-Js ^b		áno	DHTR [101]
Anti-Ku	protilátka imunizovaných osôb s Ko fenotypom	áno	mierna až ťažká HTR
Anti-K13	opis u polytransfundovaného pacienta so súčasne oslabeným fenotypom k, Kp ^b , Js ^b , Ku a K12		
Anti-VLAN	Anti-LFA, IgG, IgG1 a IgG2, spôsobuje priamu aglutináciu VLAN + erytrocytov		
Anti-TOU	nepovažuje sa za klinicky významnú	nie	nie [18]
Anti-K11	zriedkavá aloprotilátka	áno [24]	áno-ľahké až stredne závažné [42]
Anti-K12	dokumentovaný vznik po podaní TU	nie	nie (hoci PAT+)
Anti-K18	IgG4 + IgG1; Prežívanie ⁵¹ Cr značených K:18 erytrocytov pri anti-K18 v jednom prípade bolo 24 hod po podaní 30,7 % [5]	nie	nie AHTR, pozit MMA
Anti-K19	zriedkavá aloprotilátka potvrdená v sére černochovo po predchádzajúcej transfúznej liečbe		DHTR [70]
Anti-K22	IgG1 alebo IgG1 + IgG3	áno	
Anti-K23, Anti-K24		nespôsobuje, ale silná pozitivita PAT	
Anti-RAZ			

(DHTR-delayed hemolytic transfusion reaction- oneskorená hemolytická potransfúzna reakcia, AHTR- acute hemolytic transfusion reaction- akútna hemolytická potransfúzna reakcia)

Passenger lymphocyte syndrome (PLS) a Kell skupinový systém

PLS s hemolýzou navodenou protilátkami namierenými proti antigénom Kell skupinového systému je možný. Zaujímavý prípad hemolytickej anémie vzniknutej na báze PLS zverejnili Shortt a kol. Pacient po transplantácii pečene od darcu s kombináciou antierytrocytových protilátok začal vytvárať anti-B + C + k a 3 mesiace po transplantácii mal známky kompenzovanej hemolýzy. Okrem toho je možný „pasívny prenos“ schopnosti tvorby anti-Kell aloprotilátok pri transplantácii lymfocytmi z darcu na príjemcu. Po transplantácii

pečene daryne s aloprotilátkami anti-Fy^a + anti-K sa u príjemcu s pôvodne negatívnym skríningom antierytrocytových protilátok a s fenotypom K-Fy(a+) detegovala aloprotilátka anti-K + anti-Fy^a [89, 92].

Kell protilátky a autoimunita

Frekvenciu autoprotilátok s Kell špecificitou pri WAIHA (warm autoimmune hemolytic disease) odhaduje Marsh a kol. na 1:250 prípadov. Súčasne často dochádza k prechodnému zoslabeniu fenotypu Kell skupinových antigénov [68].

Kazuistiky AIHA s autoanti-Kp^b: u 65-ročného muža s myelodyspláziou, známou aloprotilátkou anti-K sa objavila kolitída spojená s AIHA s pozitívnym PAT IgG + C3d.

Pacientovi boli opakovane podávané K-k+ TU bez vzostupu hladiny Hb. V referenčnom laboratóriu sa potvrdil nález autoprotilátky anti-Kp^b. Fenotyp Kp^b v tomto prípade nebol oslabený. Pacient dostal postupne 5 erytrocytových TU K-Kp(b-) bez komplikácií a s dobrým efektom. O 1 mesiac neskôr mal PAT pozitívny (anti-IgG 3+, anti-C3d slaboz pozit). V pacientovom sére sa potvrdila protilátka anti-K v LISS/NAT, v sére ani eluáte nebola prítomná autoanti-Kp^b. Hoci všetky TU boli K-, z pacientových erytrocytov eluovali anti-K protilátku, ktorú autori vysvetlili Matuhasi-Ogata fenoménom [47].

Villa a kol. opisujú prípad 39-ročného pacienta s non-Hodgkinovým lymfómom s autoanti-Kp^b (PAT pozit s anti-IgG+C3d), ktorému boli úspešne podané 2 Kp(b+) erytrocytové TU so vzostupom hladiny hemoglobínu v krvnom obraze [99].

Win a kol. tiež zverejnili kazuistiku zriedkavej AIHA s potvrdenou autoanti-Kp^b u 12-týždňového dieťaťa. Dieťaťu boli v úvode terapie podávané Kp(b+) erytrocytové TU so známami hemolytickej potransfuznej reakcie a bez vzostupu hodnoty Hb v krvnom obraze. Nakoniec sa autori rozhodli pre podanie antigén-negatívnych TU ku korešpondujúcej špecificite autoprotilátky, teda Kp(b-) s dobrým efektom [109].

V roku 1972 Seyfried a spol. opisali prípad chlapca s ťažkou AIHA, ktorého erytrocyty mali slaboz pozitívny PAT a slabú expresiu k, Kp^b, Js^b a Ku. Jeho sérum obsahovalo anti-Kp^b, zodpovedné za hemolytickú potransfúznou reakciu (HTR). Po 16. týždňoch bol PAT negatívny, vymizla anti-Kp^b a Kell antigény mali normálnu silu.

- *Autoanti-Js^b* zosilnené účinkom PEG bolo zistené v sére Js(a-b+) pacienta s renálnou insuficienciou a slabou pozitívitou PAT.
- *Autoanti-K13* triedy IgG+C3 bola eluovaná z erytrocytov K:13 ženy s AIHA. Protilátka nereagovala s K₀ a K:-13 diagnostickými erytrocytami [71].
- *Autoanti-Kx* sa potvrdila u 61-ročného pacienta, ktorý nemal po podaní TU s bežným fenotypom známky HTR [95].

Zvláštnou kapitolou sú *mimikujúce autoprotilátky* (autoanti-K, autoanti-Kp^b), ktorú je možné dokázať v eluáte pacientov s pozitívnym PAT a s fenotypom negatívnym pre zodpovedajúci antigén. Protilátku je možné adsorbovať a eluovať z antigén-pozitívnych i antigén-negatívnych erytrocytov [81, 98].

„Oslabenie“ Kell fenotypu

Oslabenie Kell fenotypu môže byť determinované geneticky alebo je získané.

1. dedičné

- efekt Kp^a
- pri niektorých Gerbich-negatívnych fenotypoch
- K_{mod}
- McLeod fenotyp

2. získané

- získané tranzientné- napr. pri náleze autoprotilátok mimikujúcich aloprotilátky pri AIHA a pri mikrobiálnych infekciách. Expresia Kell bola redukovaná pri niekoľkých prípadoch ITP, následne v čase remisie sa obnovil pôvodný fenotyp.

Efekt Kp^a

Kp^a oslabuje expresiu Kell antigénov :

- ak sa nachádzajú na rovnakej molekule Kell glykoproteínu ako Kp^a (oslabenie k, Js^b). Oslabenie Kell antigénov je pri fenotype Kp(a+) spôsobené redukciou celkového množstva Kell glykoproteínu v bunkovej membráne z dôvodu jeho retencie v pre-Golgi kompartmente. Kormoci a kol. tiež opisali oslabenie fenotypu K antigénu pri genotype *KEL*1,3*, kedy tá istá alela kóduje KEL1 a KEL3 antigény. Jeho expresia bola redukovaná o 80 % [45, 110].
- keď K⁰ alela je v trans pozícii. (Kp^a/K⁰) [27].
- u Kp^a homozygota.

Gerbich- negatívne fenotypy

Iné oslabenie Kell fenotypu je spojené s nietorými Gerbich negatívnymi fenotypmi, konkrétne Ge:-2,-3 a Ge:-2,-3,-4. Tento fenomén bol prvýkrát rozpoznávaný u K⁺ ženy a jej brata so zriedkavým fenotypom Ge:-2,-3 (Gerbich fenotyp), ktorých erytrocyty vykazovali zníženie expresie K, k a Kp^b. V niektorých prípadoch je oslabený len K11. Podobne Ge:-2,-3,-4 (Leach fenotyp) je asociovaný s oslabením minimálne niektorých Kell antigénov.

Erytrocyty K₀, K_{mod} a McLeod fenotypy majú normálnu expresiu Gerbich

antigénov. Vzajomná súvislosť medzi Kell a Gerbich krvnou skupinou nie je zatiaľ dostatočne vysvetlená a pravdepodobne súvisí s „chýbaním“ exónu 3 *GYPC* pri Ge:-2, -3, 4 a Ge:-2, -3, -4 fenotypoch [9, 18, 105].

K_{mod} fenotyp

Tento termín „zastrešuje“ všetky fenotypy, pri ktorých sú veľmi slabo exprimované Kell antigény. Na ich detekciu sú často potrebné adsorbčne-elučné postupy. K_{mod} erythrocyty majú redukované množstvo Kell glykoproteínu v bunkovej membráne.

Niektorí K_{mod} pacienti si imunizáciou vytvárajú protilátku podobnú anti-Ku, od ktorej sa odlišuje tým, že nereagujú s K_{mod} erythrocytami. Genetický podklad pre K_{mod} nájdete v tab.5. Mutácia C1388T v exóne 11 *KEL* génu kóduje napr. substitúciu Ala423Val zodpovednú za slabú expresiu antigénu k (*KEL*02M.11*).

Získané a tranzientné oslabené Kell fenotypy

Ako už bolo uvedené vyššie, k oslabeniu Kell fenotypu môže dôjsť v súvislosti s AIHA a ITP.

Kazuistiky ITP a „straty“ Kell antigénov: 19-ročný pacient s anamnézou chronickej ITP si vytvoril silnú protilátku proti HFA krvnej skupiny Kell. PAT bol negatívny a jeho erythrocyty vykazovali značne oslabenú expresiu Kell antigénov. Antigény ostatných krvných skupín zostali nezmenené. Hemoterapiu inkompatibilnými TU pacient toleroval dobre a prežívanie transfundovaných erythrocytov bolo dlhšie ako 8 týždňov. Zaujímavosťou bolo získané zoslabenie Kell antigénov transfundovaných erythrocytov. 5 mesiacov po úvodnom náleze, Kell-related protilátky vymizli a Kell antigény sa objavili na erythrocytoch v normálnej sile. Pacientova plazma teda na začiatku obsahovala faktor, ktorý bol schopný navodiť „stratu“ Kell antigénov [97].

Wiliamson a kol. uvádzajú kazuistiku pacienta s relapsami ITP, ktoré boli spojené so stratou Kell a Lutheran antigénov. Počas 2. relapsu ITP sa oslabila expresia CD44 a LW. Počas obidvoch relapsov pacient tvoril IgG protilátku rozpoznávajúcu determinanty týchto proteínov. V remisii ITP sa fenotyp vrátil k normálu. Klonálna expanzia lymfocytov sa nepotvrdila [108].

McLeodov syndróm

McLeodov syndróm- je zriedkavé na X chromozóm viazané recesívne multisystémové ochorenie s CNS, neuromuskulárnou a hematologickou manifestáciou. Patrí medzi neuroakantocytózy, heterogénnu skupinu patologických stavov charakterizovaných neurologickou symptomatológiou asociovanou s morfológickým nálezom akantocytov v periférnom krvnom náteri. **Z imunoematologického hľadiska je tento syndróm zaujímavý oslabením fenotypu Kell antigénov v dôsledku**

chýbania XK proteínu v membráne erythrocytu, ktorý je dôležitý pre ich normálnu expresiu. Syndróm spôsobujú mutácie XK génu, ktoré môžeme rozdeliť do 5 skupín: missence a nonsense mutácie, inzercie, delécie, zostrihové mutácie [52].

Klinický obraz: MLS sa prejavuje u mužov medzi 18. až 60. rokom života, s mediánom 35 rokov. V klinickom obraze je nález:

- CNS symptómov s degeneratívnymi zmenami bazálnych ganglií a atrofiou CNS.
 - chorea (u 30 % pacientov v čase diagnostikovania MLS, v priebehu ochorenia u 95 %)
 - porucha „subkortikálnych“ kognitívnych funkcií.
- psychické zmeny- anxieta, depresia, obsesívno-kompluzívne, schizo-afektívne poruchy psychiky (u 20 % pacientov v úvode ochorenia, postupne u 80 %). Jung a kolektív dokumentujú niekoľko pacientov s MLS, u ktorých sa ochorenie manifestovalo práve týmito symptómami bez chorey [39].
- neuromuskulárnych zmien- nie sú pre MLS typické- často subklinické alebo mierne- myopatia, oslabenie šľachových reflexov, tvárové tiky, kŕče, dysfágia, dysartria.
- hypertrofickej alebo dilatáčnej kardiomyopatie s poruchami srdcového rytmu (fibrilácia predsieni, supraventrikulárna arytmia)- cca u 60 %.
- hepatosplenomegalie- u viac ako 1/3 pacientov.

Laboratórny obraz:

- imunoematologické zmeny: strata XK spôsobuje redukciu Kell proteínu na erythrocytoch a teda oslabenie fenotypu antigénov Kell skupinového systému.
- hematologický nález: akantocytóza a skrátenie prežívania erythrocytov, ktoré majú zníženú osmotickú rezistenciu a zvýšenú mobilitu fosfatidylcholínu. Je dokázaná u väčšiny pacientov s MLS v rozsahu 3 – 40 %. Súčasne treba zdôrazniť, že akantocyty nie sú bezpodmienečným príznakom neuroakantocytóz, ich neprítomnosť nevyklučuje toto ochorenie a početnosť nie je ukazovateľom závažnosti neurologického postihnutia [14, 39, 40, 82, 91]. Dôležitá je metodika vyšetrenia. Storch a kol. doporučujú dilúciu vzorky celej krvi v pomere 1:1 s F1/1 a hodnotenie nefixovaného „mokrého“ preparátu (pozit > 6,3 % akantocytov). Hemolýza býva kompenzovaná [94].
- Biochemické vyšetrenie- elevácia CK (100 % prípadov), LDH (90 %). Elevácia AST, ALT, GMT sa potvrdí asi u 1/3pacientov [14, 39, 40, 82].

Ďalšie vyšetrenia:

- **Vyšetrenia CNS:**
 - CT a MRI: obraz atrofie nucleí caudati.
 - MRI: abnormality bazálnych ganglií s typickým zvýšením T2 intenzity v laterálnom putamene.
 - PET: strata metabolizmu bazálnych ganglií, hypometabolizmus frontálneho a parietálneho kortexu.
- **Biopsia svalu:** atrofia hl. typ 2 fibril.

CGD (chronické granulomatózne ochorenie) - je dedičné ochorenie, pri ktorom granulocyty pacienta

majú zachovanú fagocytárnu funkciu, ale nie sú schopné usmrtiť fagocytované patogény. Malá podskupina pacientov s MLS má súčasne CGD. Gén zodpovedný za X-viazanú CGD sa nachádza totiž v blízkosti *XK* lokusu a v uvedených prípadoch nastane delécia tejto časti X chromozómu.

MLS a hemoterapia

- Anti-Km (KEL20) je protilátka pacientov s McLeod fenotypom, ktorí nemajú CGD, reagujú s erytrocytami s bežným Kell fenotypom, ale nie s K_o alebo McLeod erytrocytami. Km je

pravdepodobne antigén, ktorý je produktom interakcie medzi Kell glykoproteínom a XK proteínom. Spôsobuje HTR [107].

- Pacienti s MLC a súčasne CGD si vytvárajú anti-Kx+Km, ktorá silnejšie reaguje s K_o erytrocytami, slabšie s erytrocytami s bežným Kell fenotypom ale nereaguje s erytrocytami s McLeodovým fenotypom.
- Boli opísané prípady mužov s McLeodovým fenotypom erytrocytov bez CGD, ktorí si vytvorili anti-Kx bez nálezů anti-Km (tab.4).

Tab.4. Porovnanie McLeodovho fenotypu s normálnym a Ko fenotypom erytrocytov

	Normálny Kell fenotyp	Ko	McLeod non-CGD	McLeod CGD
Fenotyp antigénov krvnej skupiny Kell	++++	0	slabý	slabý
Kx antigén	+	++/silnejšia expresia	0	0
Km antigén	++	0	0	0
Protilátky		anti-Ku	anti-Km (+-anti-Kx prípade) [4, 84]	Anti-Kx +Km
CK	N	N	zvýšená	N al. zvýšená
Výber TU pre transfúziu	pri náleze protilátky: antigén negatívne TU	Ko Autológne TU + registre darcov vzácnej krvi	McLeod al. Ko	McLeod
Génový defekt	0	mutácie <i>KEL</i>	mutácie <i>XK</i>	delécia <i>XK</i> a <i>CGD</i>
Morfológia	N	N	akantocytóza	akantocytóza
Patológia	žiadna	žiadna	svalové alebo neurologické symptómy	svalové alebo neurologické symptómy, symptómy CGD

N-normálna hladina

Tab.5. Molekulová podstata K_{mod} fenotypu [113]

Fenotyp	Názov alely	Nukleotidová záměna	exón	Aminokyselinová záměna
K _{mod} ; KEL:1weak	<i>KEL*01M.01</i>	578C>G	6	Thr193Arg
K _{mod}	<i>KEL*02M.01</i>	1088G>A	10	Ser363Asn
K _{mod}	<i>KEL*02M.02</i>	2030A>G	18	Tyr677Cys
K _{mod} KEL:-13	<i>KEL*02M.03</i>	986T>C	9	Leu329Pro
K _{mod}	<i>KEL*02M.04</i>	2107G>A	19	Gly703Arg
K _{mod}	<i>KEL*02M.05</i>	1719C>T	16	Gly573
K _{mod}	<i>KEL*02M.06</i>	306C>A 1298C>T	4, 11	Asp102Glu Pro433Leu
K _{mod}	<i>KEL*02M.07</i>	1763A>G	16	Tyr588Cys
K _{mod}	<i>KEL*02M.08</i>	1490A>T	13	Asp497Val
K _{mod}	<i>KEL*02M.09</i>	1757T>G	16	Ile586Ser
K _{mod}	<i>KEL*02M.10</i>	787G>A	8	Gly263Arg
K _{mod}	<i>KEL*02M.11</i>	1286C>T	11	Ala423Val

Tab.6. Molekulová podstata K_o [52, 107, 113]

Názov alely	Nukleotidová zámena	Exón/Intrón	Výsledok mutácie	Pôvod
KEL*02N.01	IVS3+1g>c	intrón 3	alternatívny zostrih	Taiwan
KEL*02N.02	382C>T	4	Arg128X	Africkí Američania
KEL*02N.03	246T>A	4	Cys82X	Juhoslávia
KEL*02N.04	1042C>T	9	Gln348X	Portugalsko
KEL*02N.05	2027G>A	18	Ser676Asn	Izrael, Amerika
KEL*02N.06	IVS3+1g>a	intrón 3	alternatívny zostrih	Réunion, USA
KEL*02N.07	574C>T	6	Arg192X	USA
KEL*02N.08	IVS5-2a>g	intrón 5	alternatívny zostrih	Japonsko
KEL*02N.09	1377G>A	12	Trp459X	Japonsko
KEL*02N.10	1420C>T	13	Gln474X	Švédsko
KEL*02N.11	903Gdel	8	Fs (frameshift)	Švédsko
KEL*02N.12	IVS8+1g>a	intrón 8	alternatívny zostrih	
KEL*02N.13	IVS8+1g>t	intrón 8	alternatívny zostrih	Holandsko
KEL*02N.14	948G>A	9	Trp316X	Nemecko
KEL*02N.15	1216C>T	11	Arg406X	Rakúsko
KEL*02N.16	1477C>T	13	Gln493X	Nemecko
KEL*02N.17	1546C>T	14	Arg516X	Nemecko
KEL*02N.18	1678C>G	15	Pro560Ala	Rakúsko
KEL*02N.19	2023C>T	18	Arg675X	Izrael
KEL*02N.20	1596G>A	15	Trp532X	
KEL*02N.21	1947C>G	18	Tyr649X	
KEL*02N.22	IVS7-1g>c	intrón 7	alternatívny zostrih	Holandsko, Švédsko

„Získaný“ K+ a Kp(b+) fenotyp

Počas terminálnej fázy sepsy spôsobenej *Streptococcus faecium* sa dokázala zmena fenotypu erytrocytov pacienta z K-k+ na K+k+. Po inkubácii tohto kmeňa baktérii s erytrocytami K- sa pozoroval rovnaký efekt- reagovali s IgG anti-K protilátkou [74].

Manny a kol. u pacientky s fenotypom Kp(a+b-) a s pozitívnym PAT triedy IgG špecifikovali „autoprotilátku“ anti-Kp^b. Jej k a Js^b antigény boli slabo exprimované, ale mala „silný fenotyp“ Kp^a. O 9 mesiacov bol PAT negatívny, anti-Kp^b vymizla a antigény k a Js^b mali pôvodnú silu. Vlastné zmrazené sérum pacientky s anti-Kp^b nereagovalo s jej erytrocytami. Manny a spol. predpokladajú, že Kp^b-like antigén bol mikrobiálneho pôvodu a po adsorbcií na erytrocyty stimuloval tvorbu protilátok [65].

Laboratórna charakteristika Kell antigénov a protilátok

- Ošetrovanie erytrocytov proteázami (papaín, ficín, trypsin) neinaktivuje Kell antigény. Výnimku tvorí antigén KTIM, ktorý je senzitivný na účinok trypsinu [26]. Efekt a-chymotrypsínu a pronázy je variabilný.

- Opracovanie erytrocytov so zmesou chymotrypsínu a trypsinu „zruší“ reaktivitu Kell antigénov. Niektoré Kell monoklonálne protilátky však naďalej spôsobujú aglutináciu erytrocytov ošetrovaných touto cestou.
- Kell glykoproteín má 15 cysteínových zvyškov v extracelulárnej doméne a sulfhydrylové reagensy, ktoré disociujú disulfidové väzby medzi cysteínovými zvyškami, „deštruujú“ Kell antigény v ponímaní ich reaktivity. Všetky Kell antigény sú ľahko inaktivované dithiotreitolom (DTT 100-200 mM), 2-merkaptóetanólom (2-ME) a 6 % 2-aminoetylisothiouroniom (2-AET) pri pH 8. Js^a a Js^b sú najcitlivejšie, sú inaktivované podstatne nižšou koncentráciou DTT (< 2 mM). Ak nie je dostupný samotný DTT, môže sa použiť klasická Petzova reagensia ZZAP (u nás dostupný WARM- DTT + papaín) [38, 43].
- Opracovaním s AET si pripravíme „laboratórne“ Ko erytrocyty, ktoré majú viaceré biochemické a sérologické charakteristiky PNH erytrocytov [1]. Tie sa potom použijú pri nepriamom dôkaze protilátok namierených proti antigénom Kell, resp. pri potvrdení/ vylúčení prítomnosti protilátok iných ďalších špecifící v zmesi protilátok. „Umelo pripravené“ Ko erytrocyty

silnejšie reagujú s anti-Kx. Súčasne však treba brať do úvahy účinnosť sulfhydrylových reagensov na ďalšie antigény (LW, Do, Yt^a...)

- *Glycin-HCl-EDTA* (napr. EGA kit firmy Immucor), ktorý bežne používame na disociáciu IgG protilátok naviazaných na erytrocyty, tiež denaturuje Kell antigény [9].
- „Variantný (Weak) antigén K^c -Poole a kol., Lee-Stroka a kol. pri vyšetrení K1 fenotypu erytrocytov darcov krvi zaznamenali diskrepantné výsledky: pri použití niektorých anti-K diagnostických sér bol nález pozitívny, s ďalšími monoklonálnymi i polyklonálnymi negatívny. DNA analýzou sa detegoval polymorfizmus A577T s následnou zámennou Thr193Ser. Nález označili ako KEL1 variant, ktorého klinický význam zatiaľ nie je jasný [79, 53].
- Anti-K protilátka je obvykle triedy IgG a podtriedy IgG1. Protilátky namierené proti ostatným Kell antigénom sú tiež zvyčajne triedy IgG. Neaktivujú komplement. Optimálnou metódou na ich vyšetrenie je nepriamy antiglobulínový test.
- Niektorí autori upozorňujú na problematickú detekciu niektorých anti-K aloprotilátok, ak sa pri NAT použil LISS. Mothan a kol. u pacienta s HTR spôsobenou anti-K po podaní 1 inkompatibilnej erytrocytovej TU nedokázali protilátku v LISS/NAT zo vzorky pred i počas nasledujúcich 5 dní po hemoterapii. Použili viaceré LISS reagenty a metódy. Protilátka bola triedy IgG a dala sa potvrdiť v soľnom prostredí a albumíne pri izbovej teplote a klasickým NAT pri 37 °C [76, 43]. Podobný prípad sme riešili aj v našom laboratóriu. U pacientky sme detegovali anti-K aloprotilátku reagujúcu so všetkými diagnostickými erytrocytami K+k- a 2 zo 6 erytrocytov K+k+ metódou stĺpcovej aglutinácie i skúmavkovo v NAT/LISS. Keď sme použili pri vyšetrení NAT suspenzie erytrocytov s fenotypom K+k+ v F1/1, ktoré dávali v LISS/NAT so sérom pacientky negatívne reakcie, vyšetrenia boli pozitívne. Našťastie podobné prípady sú zriedkavé.
- Pri zabezpečovaní hemoterapie u pacientov s protilátkami namierenými proti antigénom Kell skupinového systému je indikované podávanie antigén-negatívnych TU, v prípadoch pacientov s protilátkou proti LFA TU, pri ktorých je negatívne vyšetrenie kompatibility v NAT (tab.7).

Vyšetrenie KEL genotypu:

V súčasnosti sú dostupné viaceré metodiky na vyšetrenie *KEL* genotypu.

Význam:

- **U tehotných s aloprotilátkou anti-K** vyšetrenie *KEL*1* slúži na zhodnotenie rizika HChN v prípade, ak otec dieťaťa má sérologicky vyšetrený fenotyp K+k+ a je teda heterozygotom pre *K*. Vykonáva sa zo vzorky antikoagulovanej krvi matky dieťaťa v 20. týždni gravidity metódou PCR v reálnom čase. Z jej plazmy sa izoluje voľná fetálna DNA apoptotických teliesok trofoblastu a po amplifikácii detekciou SNP (single nucleotide polymorphism) exónu 6 *KEL*. Vyšetrenie fetálneho *K*1*, *K*2* genotypu zo vzorky periférnej krvi matky so sebou prináša väčšie problémy v porovnaní s *RH* genotypovaním. Finningovi a spolupracovníkom sa nedarilo s použitím konvenčných PCR metód dosiahnuť uspokojivú špecificitu tohto vyšetrenia. Ťažkosti prekonalí až s využitím LNA (locked nucleic acid)*. Presnosť vyšetrenia uviedli ako 98,6 %. Pre možnosť falošnej negativity testu vo včasných fázach tehotenstva, kedy je významne nižšie množstvo celkovej voľnej DNA, sa doporučuje pri negatívnom výsledku *K* genotypovania zo vzorky krvi odobratej pred 28. týždňom gravidity, opakovať vyšetrenie v alebo po 28. týždni gestácie [26, 62].
*LNA sú analógmi nukleových kyselín s 2'-O, 4'-C metylénovým mostíkom, ktorý redukuje flexibilitu ribofuranózového kruhu a "uzamyká" štruktúru do rigidnej bicyklickej formácie. Oligonukleotidy obsahujúce LNA majú neobvyčajne vysokú afinitu ku komplementárnemu DNA reťazcu. Li a kol. deklarovali 94% presnosť pri detecii fetálneho *KEL* genotypu z voľnej DNA s MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry) založenou na SABER (single allele-based extension reaction) [63].
Vyšetrenie genotypu môže byť problematické kvôli minimálnemu množstvu fetálnej DNA a vo všeobecnosti pri „variantnom“ *KEL*1*, nulových a Kmod fenotypoch (diskrepancia medzi fenotypom a genotypom pacienta) [104].
- **U imunizovaných problematických pacientov** (aloimunizovaných, s AIHA, hemoglobinopatiami), pri slabých, neočakávaných a diskrepantných výsledkoch fenotypu erytrocytov môže napomôcť hodnotenie *KEL* genotypu (*KEL*1*, *KEL*2*, *KEL*3*, *KEL*4*, *KEL*6*, *KEL*7*) napr. PCR-RFLP, PCR-SSP atď. [33, 80, 106]. Napríklad u polytransfundovaného pacienta s anti-Kp^b protilátkou, so sérologickým vyšetrením fenotypu Kp(a+b-) K-k- prichádza do úvahy možnosť autoprotilátky anti-Kp^b so

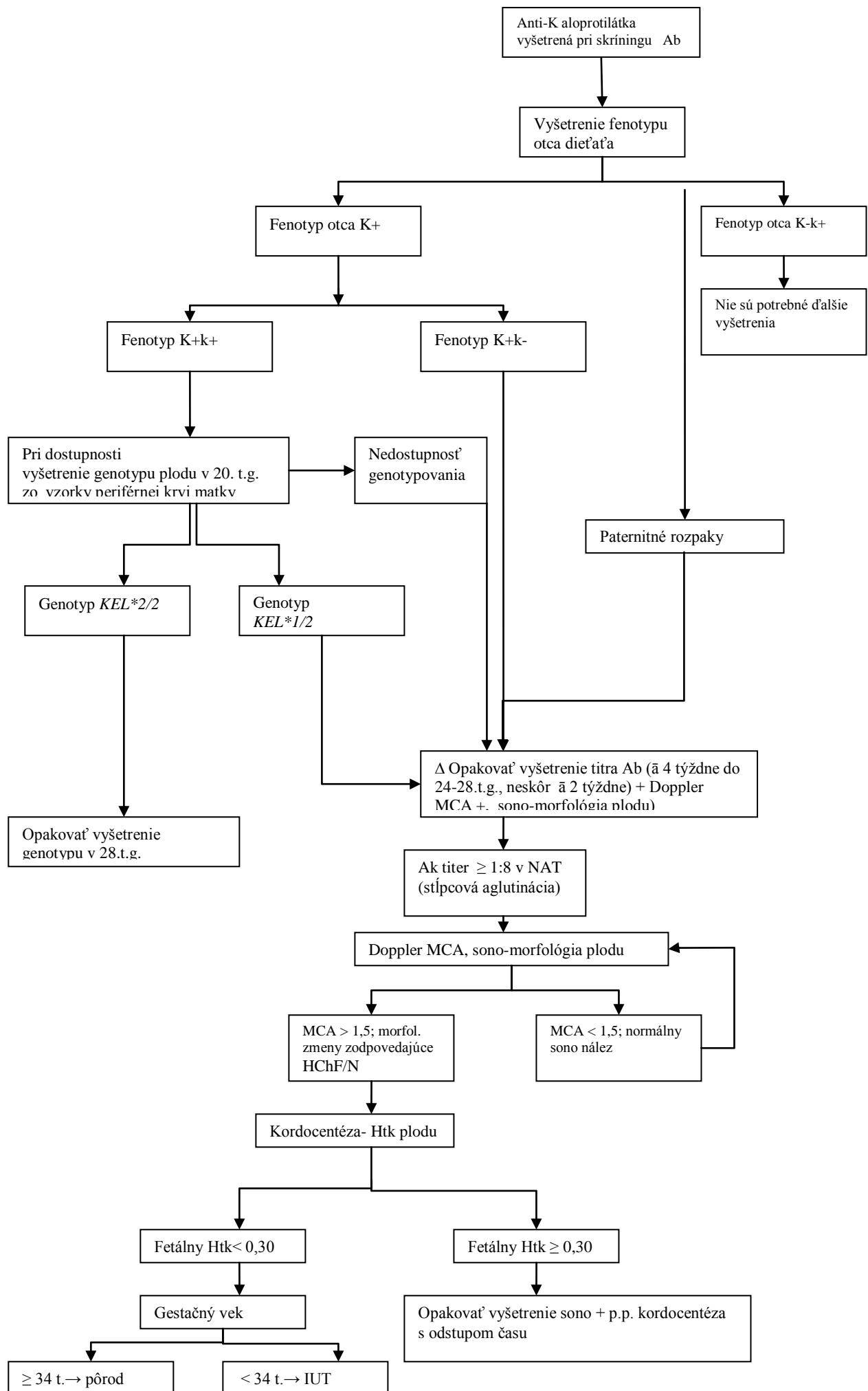
sekundárne oslabeným Kell fenotypom, alebo aloprotilátky anti-Kp^b pri cis oslabujúcom efekte Kp^a na expresiu k.

- Perspektívou pre „skrining“ darcov krvi, resp. rýchle súčasné hodnotenie viacerých krvskupinových vlastností vrátane Kell sú automatické PCR-microarray techniky.

Tab.7. Charakteristika najbežnejších Kell protilátok a výber TU [9, 37]

Protilátka anti-	Ig trieda		Sérologická reaktivita						Výber TU
	IgM	IgG	RT	NAT	Papain/Ficín		DTT+ dg ery	Aktivácia komplement	
					37 °C	NAT			
K	niekedy	áno	niekedy	obvykle	niekedy	obvykle	NR	+/-	K-
k	-	áno	zriedka	obvykle	niekedy	obvykle	NR	nie	k-
Kp ^a	zriedka	áno	niekedy	obvykle	niekedy	obvykle	NR	nie	negat vyšetrenie kompatibility v NAT
Kp ^b	-	áno	zriedka	obvykle	niekedy	obvykle	NR	nie	Kp(b-)
Js ^a	zriedka	áno	zriedka	obvykle	málo	obvykle	NR	nie	negat vyšetrenie kompatibility v NAT
Js ^b	-	áno	zriedka	obvykle	málo	obvykle	NR	nie	Js(b-)

RT- izbová teplota, NR- nereaguje



Obr. 3. Algoritmus observácie tehotnej ženy s anti-K aloprotilátkou (pri klinickom obraze anti-K HChN pri predchádzajúcich tehotenstvách sa pri nedostupnosti genotypovania v prípade heterozygoty otca pre K zaháji postup od Δ) MCA- prietok v a. cerebri media, Ab- protilátka

Použitá literatura:

1. Advani, H., Zamor, J., Judd, W.J., Johnson, C.L. and Marsh, W.L.: Inactivation of Kell blood group antigens by 2-aminoethylisothiuronium bromide. *British Journal of Hematology* 1982; 51: 107 – 115.
2. Alarcón, P.A., Werner, E.J.: *Neonatal hematology*. Cambridge University Press: New York, 2005.
3. Akker, E.S.A., Klumper, F. J. C. M., Brand, A., Kanhai, H.H.H., Oepkes, D.: Kell alloimmunization in pregnancy: associated with fetal thrombocytopenia? *Vox Sanguinis* 2008; 96: 66 – 69.
4. Bansal, I., Jeon, H.R., Hui, S.R., Calhoun, B.W., Manning, D.W., Kelly, T.J., Lee, S., Baron, B.W.: Transfusion support for a patient with McLeod phenotype without chronic granulomatous disease and with antibodies to Kx and Km. *Vox Sanguinis* 2008; 94: 216 -220.
5. Barrasso, C., Baldwin, M.L., Drew, H., Ness, P M.: In vivo survival of K: 18 red cells in a recipient with anti-K 18. *Transfusion* 1983; 23: 258 – 259. [abstrakt]
6. Bleile, M.J., Rijhsinghani, A., Dwyre, D.M., Raife, T.J.: Successful use of maternal blood in the management of severe hemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Kpb. *Transfusion and Apheresis Science* 2010; 43: 281-283.
7. Boturão-Neto, E., Chiba, A.K., Vicari, P., Figueiredo, M.S., Bordin, J.O.: Molecular studies reveal a concordant KEL genotyping between patients with hemoglobinopathies and blood donors in Sao Paulo, Brasil. *Hematologica* 2008; 93: 1408 – 1410.
8. Bowman, J.M., Harman, F.A., Manning, C.R., Pollock, J.M.: Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox Sanguinis* 1989; 56: 187 - 189. [abstrakt]
9. Brecher, M. (ed.): *Technical Manual: AABB*, 15th edn. Bethesda, MD, American Association of Blood Banks, 2005.
10. Camara-Clayette, V., Rahuel, C., Lopez, C., Hattab, C., Verkarre, V., Bertrand, O., Cartron, JP: Transcriptional regulation of the *KEL* gene and Kell protein expression in erythroid and non-erythroid cells. *Biochem J.* 2001; 356: 171–180.
11. Collinet, P., Subtil, D., Puech, F., Vaast, P.: Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 1102 – 5. [abstrakt]
12. Costamagna, L., Barbarini, M., Viarengo, G.L., Pagani, A., Isernia, D., Salvaneschi, L.: A case of hemolytic disease of newborn due to anti-Kpa. *Immunohematology* 1997; 13: 61-2. [abstrakt]
13. Chiaroni, J., Dettori, I., Ferrera, V., Legrand, D., Touinssi, M., Mercier, P., Micco, P., Reviron, D.: HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation. *British Journal of hematology* 2006; 132: 374-378.
14. Danek, A., Rubio, J.P., Rampoldi, L., Ho, M., Dobson-Stone, C., Tison, F., Symmans, W.A., Oechsner, M., Kalkreuth, W., Watt, J.M., Corbett, A.J., Hamdalla, H.H., Marshall, A.G., Sutton, I., Dotti MT, Malandrini A, Walker RH, Daniels G, Monaco, A.P.: McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann.Neurol* 2001; 50: 755 – 764.
15. Daniels, G., Hadley, A., Green, C.A.: Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion.* 2003; 43: 115–6.
16. Daniels, G., Castillho, L., Flegel, W.A., Fletcher, A., Garraty, G., Levene, C., Lomas-Francis, C., Moulds, J.M., Moulds, J.J., Olsson, M.L., Overbeeke, M., Poole, J., Reid, M.E., Rouger, P., Schoot. E., Scott, M., Sistonen, P., Smart, E., Storry, J.R., Tani, Y., Yu, L.C., Wendwl, S., Westhoff, C., Yahalom, V., Zelinski, T.: *International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens: Cap Town.* *Vox Sanguinis* 2007; 26: 250-253.
17. Daniels, G., Castillho, L., Flegel, W.A, Fletcher, A., Garraty, G., Levene, C., Lomas-Francis, C., Moulds, J.M., Moulds, J.J., Olsson, M.L., Overbeeke, M., Poole, J., Reid, M.E., Rouger, P., Schoot. E., Scott, M., Sistonen, P., Smart, E., Storry, J.R., Tani, Y., Yu, L.C., Wendwl, S., Westhoff, C., Yahalom, V., Zelinski, T.: *International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens: Macao report.* *Vox Sanguinis* 2009; 96: 153-156.
18. Daniels, G.: *Human Blood Groups*. Second edition. Oxford: Blackwell Science, 2002.
19. Daniels, G., Bromilow, I.: *Essential Guide to Blood Groups*. Wiley-Blackwell, 2006.
20. Dhopkar, KM, Blei, F.: Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *J.Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001; 23: 69-70.
21. Dongen, H., et al., Non-invasive tests predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 341 - 345.
22. Dunstan, R.A., Simpson, M.B., Rosse, W.F.: Erythrocyte antigens on human platelets. Absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd, and Lutheran antigens. *Transfusion* 1984; 24: 243-246.
23. Dunstan, R.A.: Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *British Journal of Haematology* 1986; 62: 301-309.
24. Eder, A.F.: Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology* 2006; 22: 188 – 195.
25. Fernández-Jiménez, M.C., Jiménez-Marco I, M.T., Hernández, D., González, A., Omeñaca, F., Cámara, C.D.: Treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated with anti-PP1Pk or anti-K immunization: a report of two patients. *Vox Sanguinis* 2001; 80: 117 – 120.
26. Finning, K., Martin, P., Summers, J., Daniels, G.: Fetal genotyping for the K (Kell) and Rh C, c, and E blood groups on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Transfusion* 2007; 47: 2126-2133.
27. Ford, D. S., Knight, A. E. and Smith, F.,: A Further Example of Kp^a/K^o Exhibiting Depression of some Kell Group Antigens. *Vox Sanguinis* 1977; 32: 220 – 223.

28. Gordon, M.C., Kennedy, M.S., O'Shaughnessy, R.W., Waheed, A.: Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Js(b). *Vox Sanguinis* 1995; 69: 140–141.[abstrakt]
29. Gorlin, JB., Kelly, L.: Alloimmunisation via Previous Transfusion Places Female Kp^b-Negative Recipients at Risk for Having Children with Clinically Significant Hemolytic Disease of the Newborn. *Vox Sanguinis* 1994; 66: 46 – 48. [abstrakt]
30. Gryn, J., Zeigler, Z.R., Shaddock, R.K., Thomas, C.: Clearance of erythrocyte alloantibodies using Rituximab. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 29: 631 – 632.
31. Hadi, A.H., Robertson, A.: Kell Sensitization, Hydrops, and Low Delta OD450 Value. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 1992; 6: 293-295.
32. Hamilton, H.B., Nakahara, Y.: The Rare Kell Blood Group Phenotype K^o in a Japanese Family. *Vox Sanguinis* 1971; 20: 24–28.[abstrakt]
33. Hessner, M.J., McFarland, J.G., Edean, D.J.: Genotyping of KEL1 and KEL2 of the human Kell blood group system by the polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Transfusion* 1996; 36: 495-499.
34. Hillyer, Ch. D.: *Blood banking and transfusion medicine*, Second Edition, USA, 2007, 891 s.
35. Hughes-Jones, N.C., Gardner, B.: The Kell System Studied with Radioactively-Labelled Anti-K. *Vox Sanguinis* 1971; 21: 154–158.[abstrakt]
36. Ito, K., Mukumoto, Y, Konishi, H.: An example of 'naturally' occurring anti-Jsa (K6) in a Japanese female. *Vox. Sang.* 1979; 37: 350-351.[abstrakt]
37. Judd, J.: *Methods in immunohematology*. 2nd, Montgomery Scientific Publications, 1994.
38. Judd, W.J.: Practice guidelines for prenatal and perinatal immunohematology. *Transfusion* 2001; 41: 1445 – 1451.
39. Jung, H.H., Hergersberg, M., Kneifel, S., Alkadhi, H., Schiess, R., Weigell-Weber, M., Daniels, G., Kollias, S., Hess, K.: McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *Annals of Neurology* 2001, 49, 384 – 392.
40. Jung, H.H., Danek, A., Frey, B.M.: McLeod syndrom: a neurohaematological disorder. *Vox Sanguinis* 2007; 93: 112-121.
41. Jonge, N., Martens, J.E., Milani, A.L., Krijnen, J.L., Ponjee, G.A.: Haemolytic disease of the newborn due to anti-K antibodies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996; 67: 69 - 72.
42. Kelley, C.M., Karwal, M.W., Schlueter, A.J., Olson, J.D.: Outcome of Transfusion of K:11 Erythrocytes in a Patient with Anti-K11 Antibody. *Vox Sanguinis* 1998; 64: 205 -208.
43. Klein, G.H., Anstee, D.J.: *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 11 th ed. Blackwell Publishing Ltd, 2005.
44. Kohan, A.I., Reybaud, J.F., Salamone, H.J., Rey, J.A., Rey, C.E., Villaravid, N., Papa, S., Cyrulik Goldztein, S., Calahorra, R., Sanchez Avalos, JC: Management of a Severe Transfusional Problem in a Patient with Alloantibody to Kpb (K4). *Vox Sanguinis* 1990; 59: 216 – 217.
45. Körmöczy, G. F., Scharberg, Erwin, A.: A novel *KEL*1*, 3 allele with weak Kell antigen expression confirming the cis-modifier effect of *KEL3*. *Transfusion* 2009; 49: 733-739.
46. Koshy, R., Patel, B., Harrison, J.S.: Anti-Kpa-induced severe delayed hemolytic transfusion reaction. *Immunohematology* 2009; 25: 44 - 47.
47. Lee, E., Burgess, G., Win, N.: Autoimmune hemolytic anemia and a further example of autoanti-Kp^b. *Immunohematology* 2005; 21: 119 – 125.
48. Lee, S., Debnath, A.K., Redman, C.M.: Active amino acids of the kell blood group protein and model of the ectodomain based on the structure of neutral endopeptidase 24.11. *Blood* 2003; 102: 3028 – 3034.
49. Lee, S., Zambas, ED., Marsh, W.L., Redman, C.M.: Molecular cloning and primary structure of Kell blood group protein. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1991; 88: 6353 – 6357.
50. Lee, S., Russo, D., Redman, C.: Functional and structural aspects of the Kell blood group system. *Transfus. Med. Rev.* 2000; 14: 93–103. [abstrakt]
51. Lee, S., Russo, D., Redman, C.: The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins. *Semin. Hematol.* 2000; 37: 113-21.
52. Lee, S.: The value of DNA analysis for antigens of the Kell and Kx blood group system. *Transfusion* 2007; 47: 32S-39S.
53. Lee-Stroka, H., Slezak, S.L., Adams, S., Martin, J., Robbins, FM., Caruccio, L., Byrne, KM, Stroncek: Another example of a *KEL1* variant red cell phenotype due to a threonine to serine change a position 193 of Kell gp. *Transfusion* 2008; 48 : 925 - 929.
54. Lee, S., Reid, ME., Redman, CM.: Point mutations in *KEL* exon 8 determine a high-incidence (RAZ) and a low-incidence (*KEL25*, *VLAN*) antigen of the Kell blood group system. *Vox Sanguinis* 2001; 8: 259-63. [abstrakt]
55. Lee, S., Wu, X., Son, S., Naime, D., Reid, M., Okubo, Y., Sistonen, P., Redman: Point mutations characterize *KEL10*, the *KEL3*, *KEL4*, and *KEL21* alleles, and the *KEL17* and *KEL11* alleles. *Transfusion* 1996; 36: 490 – 494. [abstrakt]
56. Lee, S.: Molecular basis of two novel high-prevalence antigens in the Kell blood group system, *KALT* and *KTIM*. *Transfusion* 2006; 46: 1323-1327.
57. Levene, C., Rudolphson Y, Shechter Y. : A second case of hemolytic disease of newborn due to anti-Js^a. *Transfusion* 1980; 20: 714-5.
58. Lin, M., Wang, CL., Chen, FS., Ho, LH. Fatal hemolytic transfusion reaction due to anti-Ku in a Knull patient. *Immunohematology* 2003; 19: 19 – 21.
59. Lee, S., Naime Reid, M., Redman, C.:The *KEL24* and *KEL14* alleles of the Kell blood group system. *Transfusion* 1997; 37: 1035 – 1038.

60. Lee, S., Wu, X., Reid, M., Redman, C.: Molecular basis of the K:6,-7 [Js(a+b-)] phenotype in the Kell blood groups system. *Transfusion* 1995; 35: 822 – 825.
61. Lee, S., Wu, X., Reid, M., Zelinski, T., Redman, C.: Molecular basis of the Kell (K1) phenotype. *Blood* 1995; 85: 912 – 916.
62. Lee, S.H., Bennett, P.R., Overton, T.: Prenatal diagnosis fo Kell blood group genotypes: KEL1 and KEL2. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1996; 175: 455 – 459.[abstrakt]
63. Li, Y., Finning, K., Daniels, G., Hahn, S., Zhong, X., Holzgreve, W.: Noninvasive genotyping fetal Kell blood group (KEL1) using cell-free fetal DNA in maternal plasma by MALDI-TOF mass spectrometry. *Prenatal Diagnosis* 2008; 28: 203 – 208. [abstrakt]
64. Lydaki, E., Nikolaudi, I., Kaminopetros, P., Bolonaki, I., a kol.: Serial blood donations for intrauterine transfusions of severe hemolytic disease of the newborn with the use of recombinant erythropoietin in a pregnant woman alloimmunized with anti-Ku. *Transfusion* 2005; 45: 1791 - 1795. [abstrakt]
65. Manny, N., Levene, C, Sela, R., Johnson, CL., Mueller, KA, Marsh, WL: Autoimmunity and the Kell Blood Groups: Auto-Anti-Kpb in a Kp(a+b-) Patient. *Vox Sanguinis*1983; 45: 252 – 256.
66. Manoura, A., Korakaki, E., Hatzidaki, E., kol: Use of recombinant erythropoietin for the management of severe hemolytic disease of the newborn of a K0 phenotype mother. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 69 - 73.[abstrakt]
67. Mari, G.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell aloimmunization.*The New England Journal of Medicine*; 342: 9 – 14.
68. Marsh, W.L., Oyen, R., Alicea, E.: Autoimmune hemolytic anemia and the Kell blood groups. *Am J Hematol* 1979; 7: 155–162. [abstrakt]
69. Marsh, W.L., Nichols, M.E., Oyen, R., Thayer, R. S.,Deere, W.L., Freed, P.J., Sehmelter, S.E.: Naturally occurring anti-Kell stimulated by *Escherichia coli* enterocolitis in a 20-day-old child. *Transfusion* 1978, 18: 149-154.
70. Marsh, W, DiNapoli, J., Yen, R, Greenspan, R., Hu, A., Rincon, F.: Delayed Hemolytic Transfusion Reaction Caused by the Second Example of Anti-K19. *Transfusion* 1979; 19: 604–608. [abstrakt]
71. Marsh, W., DiNapoli, J., Øyen, R.: Auto-Immune Hemolytic Anemia Caused by Anti-K13. *Vox Sanguinis* 1979; 36: 174 – 178.
72. Masouredis, S.P., Sudora, E., Mahan, L.C., Victoria, E.J.: Immunoelectron microscopy of Kell and Cellano antigens on red cell ghosts. *Haematologia* 1980; 13: 59 - 64. [abstrakt]
73. Mayne, K.M., Bowell, P.J., Pratt, G.A.: The significance of anti-Kell senzitization in pregnancy. *Clinical & Laboratory Haematology* 1990; 12: 379–385.
74. McGinniss, M.H., MacLowry, J.D., Holland, P.V.: Acquisition of K:1-like antigen during terminal sepsis. *Transfusion* 1984; 24: 28 - 30.
75. McKenna, D.S., Nagajara, H.N., O' Šhaugnessy a kol.: Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 667–673.
76. Molthan, L, Strohm,PL.: Hemolytic transfusion reaction due to anti-Kell undetectable in low-ionic-strength solutions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1981; 75: 629 - 631.
77. Moise, K.L.: Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol* 2005; 42: 169-178.
78. Pamphilon, D.H.: *Modern Transfusion Medicine.* 1nd ed. CRC Press,1995.
79. Poole, J., Warke, N., Hustinx, H.: A *KEL* gene encoding serine at position 193 of the Kell glycoprotein results in expression of KEL1 antigen. *Transfusion* 2006; 46: 1879 – 1880.
80. Prager, M.: Molecular genetic blood group typing by the use of PCR-SSP technique. *Transfusion* 2007; 47: S54 – 59.
81. Puig, N., Carbonell, F., Marty, M.L.: Another Example of Mimicking Anti-Kp^b in a Kp(a+b-) Patient. *Vox Sanguinis* 1986; 51: 57–59.
82. Rampoldi, L., Danek, Adrian, Monaco, A.P.: Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J. Mol. Med* 2002; 80: 475 – 491.
83. Rigal, D., Juron-Dupraz, F, Biggio, B., Jouvenceaux: Fetal death and benign hemolytic disease of the newborn from anti-Cellano alloimmunization: 2 new case reports. *Rev. Fr. Transfusion Immunohematol.* 1982; 25: 101 – 104.[abstrakt]
84. Russo, D., Wu, X., Redman, C.M., Lee, S.: Expression of Kell blood group protein in nonerythroid tissues. *Blood* 2000; 96: 340-346.
85. Sakuma, K., Suzuki, H., Ohto, H., Tsuneyama, H., Uchikawa, M.: First case of hemolytic disease of the newborn due to anti-UI^a antibodies. *Vox Sang.* 1994; 66: 293–4.
86. Santolaya-Forgas, J., Vengalil, S., Duval, J., Meyer, W., Gauthier, Forgas, P.J.: Use of recombinant human erythropoietin (EPO-alfa) in a mother alloimmunized to the Js^b antigen. *Jurnal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine* 1999; 8 : 141-145. [abstrakt]
87. Seltsam, A., Hell, A., Heymann, G., Salama, A.: Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor. *Transfusion* 2001; 41: 365 – 370.
88. Schabel, A., König, A.L., Schiebel, M.R., Sugg, U.: Incidence and persistence of anti-Kell after transfusion of Kell-positive blood. *Beiträge zur Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 1994; 32: 175-8. [abstrakt]
89. Schonewille, H., van de Watering, L.M., Loomans, DS., Brand, A.: Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006; 46: 250 – 256.
90. Simon, T.L., Snyder, EL., Solheim, BG., Stowell, ChP., Strauss, R.G., Petrides, M.: *Rossi's principles of Transfusion Medicine.* 4 th ed. Wiley Blackwell 2009.
91. Singleton, B.K., Green, C.A., Renaud, S., Fuhr, P., Poole, J., Daniels, G.: McLeod syndrome

- resulting from a novel *XK* mutation. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 682–685.
92. Shortt, J., Westall, G.P., Roxby, D. a kol.: “A ‘dangerous’ group O donor: severe hemolysis in all recipients of organs from a donor with multiple red cell alloantibodies,” *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 711–714.
 93. Stanworth, S., Fleetwood, P., de Silva, M.: Severe haemolytic disease of the newborn due to anti-Js(b). *Vox Sang.* 2001; 81: 134–135. [abstrakt]
 94. Storch, A., Kornhass, M., Schwarz, J. : Testing for acanthocytosis A prospective reader-blinded study in movement disorder patients. *Journal of Neurology* 2005; 252: 84 – 94.
 95. Sullivan, CM, Kline, WE, Rabin, BI, Johnson, CL, Marsh, WL.: The first example of autoanti-Kx. *Transfusion* 1987; 27: 322- 324.
 96. Toivanen, P., Hirvonen, T.: Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xga on Fetal Red Cells. *Vox Sanguinis* 1973; 24: 372–376. [abstrakt]
 97. Vengelen-Tyler, V., Gonzalez, B., Garratty, G.: Acquired loss of red cell Kell antigens. *Br J Haematol* 1987; 65: 231–234.
 98. Viggiano, E., Clary, N.L., Ballas, S.K.: Autoanti-K antibody mimicking an alloantibody. *Transfusion* 1982; 22: 329 - 32.
 99. Villa, M. A., Coluccio, E., Revelli, N., Drago, F.: Successful transfusion of Kp(a-b+) red cells incompatible for auto anti-Kp^b. *Hematologica* 2005; 90: e15-e16.
 100. Wagner, T., Lanzer, G., Geissler, K.: Kell expresion on Myeloid Progenitor Cells. *Leukemia & Lymphoma* 2002; 43: 479 - 485.
 101. Waheed, A, Kennedy, MS: Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-Jsb in a Js(a+b+) patient. *Transfusion* 1982; 22: 161 – 162.
 102. Weiner, CP, Widness, JA: Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1996; 107: 547-551.[abstrakt]
 103. Wester, E.S., Storry, J.R., Schneider, K., Nillson Sojka, B., Poole, J., Olsson, ML.: Genetic basic of the Ko phenotype in the Swedish population. *Transfusion* 2005; 45: 545 – 549.
 104. Wester, E.S., Steffensen, R.S., Ligthart, P.C., Vad, J., Haas, M., Storry, J.R., Olsson, M.L.: *KEL*02* alleles with alterations in and around exon 8 in individuals with apparent *KEL:1,-2* phenotypes. *Vox Sanguinis* 2010; 99: 150 – 157. [abstrakt]
 105. Westhoff, C. M., Reid, M. E.: Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. *Immunohematology* 2004; 20: 37– 49.
 106. Westhoff, C.M.:The potential of blood group genotyping for transfusion medicine practice. *Immunohematology* 2008; 24: 190 – 195.
 107. White, W., Washington, E. D., Sabo, B. H., Stroup, M., McCreary, J., Oyen, R., Marsh, W.L.: Anti-Km in a transfused Man with McLeod Syndrome *Revue Francaise de Transfusion et Immunohématologie* 1980; 23: 305-317.
 108. Wiliamson, L. M., Poole, J., Redman, C., Clark, N., Liew, Y. W., Reid, M. E., Black, A. J.: Transient loss of proteins carrying Kell and Lutheran red cell antigens during consecutive relapses of autoimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 1994; 87: 805 – 812.
 109. Win, N., Kaye, T., Mir, N.: Autoimmune haemolytic anaemia in infancy with anti-Kpb specificity. *Vox Sanguinis* 1996; 71: 187 – 188.
 110. Yazdanbakhsh, K., Lee, S., Yu, Q., Reid, M.E.: Identification of a defect in the intracellular trafficking of a Kell blood group variant. *Blood.* 1999; 94:310-8.
 111. Yinon, Y., Visser, J., Kelly, E.N., Windrim, R., Amsalem, H., Seaward, PGR., Ryan, G.: Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 36: 601–606. [abstrakt]
 112. Yuan, Ewing, N.P., Bailey, D., Salvador, M., Wang, S.: Transfusion of multiple units of Js(b+) red blood cells in the presence of anti-Jsb in a patient with sickle beta-thalassemia disease and a review of the literature. *Immunohematology* 2007; 23: 75 – 80.
 113. <http://ibgrr.blood.co.uk> → ISBT Terminology and Workshops
 114. <http://www.genenames.org>