

# Skupinový systém Cartwright

Kučeráková Marta<sup>1</sup>, Laurincová Mária<sup>2</sup>, Čingerová Ladislava<sup>1</sup>, Holienková Jana<sup>2</sup>, Písačka Martin<sup>3</sup>, Králová Miroslava<sup>3</sup>, Fronková Eva<sup>4</sup>

1Odd. hematológie a KB FNŠP Žilina, 2NTS SR, pracovisko Žilina, 3NRL pre imunohematológiu UHKT Praha, 4Transfuziologické odd. FN Plzeň

**Súhrn:** k dispozícii ponúkame základné informácie o skupinovom systéme Cartwright, ktorý je známy už od 50-tych rokov minulého storočia, v bežnej praxi sa s ním však stretávame zriedkavo. Minulý rok sme protilátku anti-Yt<sup>a</sup> diagnostikovali u našej tehotnej pacientky, a preto Vám v krátkosti sprostredkujeme naše laboratórne a klinické skúsenosti s touto aloprotilátkou.

**Kľúčové slová:** krvná skupina Cartwright, Yt<sup>a</sup> antigén, anti-Yt<sup>a</sup> aloprotilátka

**Úvod:** skupinový systém Cartwright je v poradí jedenástym známym skupinovým systémom erytrocytov. Lokalizovaný je na molekule acetylcholinesterázy, ktorej funkcia v bunkovej membráne erytrocytov nie je známa. Krvná skupina Cartwright v súčasnosti rozpoznáva 2 antigény: Yt<sup>a</sup> a Yt<sup>b</sup>. Nepatrí medzi klinicky významnejšie skupinové systémy, v zriedkavých prípadoch však protilátka anti-Yt<sup>a</sup> môže zapríčiniť po podaní inkompatibilných erytrocytových prípravkov potransfúziu reakciu.

## Nomenklatúra

Na označenie antigénov Cartwright skupinového systému sa používa jednak tradičná písmenková a jednak ISBT numerická nomenklatúra (tab. 1).

## Nomenklatúra skupinového systému YT [26]:

ISBT symbol : YT  
ISBT číslo : 011  
Symbol génu : YT, ACHE  
Počet antigénov: 2

**História:** anti-Yt<sup>a</sup> a tým aj následne Yt<sup>a</sup> antigén krvnej skupiny Cartwright prvýkrát

opísal v roku 1956 Eaton a kol. Krvnú skupinu pomenovali podľa priezviska pacientky, u ktorej anti-Yt<sup>a</sup> identifikovali. Písmenkové označenie YT bolo odvodené od posledných písmen jej krstného mena a priezviska, pretože iniciály „A“ a „C“ už boli použité pre označenie iných krvskupinových antigénov. Antigén Yt<sup>b</sup> pribudol do tohto skupinového systému vďaka Gilesovi a Metaxasovi v roku 1964. Títo páni adsorbčne-elučnými testami v sére pacienta so známou anti-Fy<sup>b</sup> potvrdili nález ďalšej protilátky, anti-Yt<sup>b</sup>. Lokalizácia génu kódujúceho YT na chromozóme 7 je známa od roku 1991 [12, 14].

**Antigény:** skupinový systém YT rozpoznáva 2 antigény: Yt<sup>a</sup>, Yt<sup>b</sup> (tab.1).

*Výskyt jednotlivých fenotypov je uvedený v tab. 2. Yt<sup>a</sup> je antigén s vysokou frekvenciou výskytu v populácii. Yt(a-) fenotyp sa vyskytuje v kaukazskej populácii s frekvenciou 1:500. Yt<sup>b</sup> antigén sa nachádza početnejšie u Izraelských Židov (21,3 %) a Izraelských Arabov (23,5 %) [17].*

*Početnosť antigénov:* na 1 erythrocyte je 7000 až 10 000 kópií Yt antigénov.

**Tab.č.1 Označenie antigénov krvnej skupiny Cartwright**

ISBT symbol	Konvenčné označenie	Prvý opis	Genetický podklad	Molekulový podklad v ACHE
YT1	Yt <sup>a</sup>	1956	1057C	His353
YT2	Yt <sup>b</sup>	1964	1057A	Asn353

**Tab.2 Frekvencia fenotypov YT v kaukazskej populácii [21]**

Fenotyp	Frekvencia výskytu v %
Yt(a+b-)	91,9
Yt(a-b+)	0,2
Yt(a+b+)	7,8

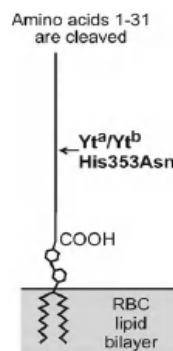
**Lokalizácia YT:** skupinový systém YT je lokalizovaný na molekule acetylcholinesterázy (AChE).

**AChE** je N-glykozylovaný (3 miesta) i O-glykozylovaný proteín, ktorý obsahuje vo svojej molekule 8 cysteínových zvyškov. Tento fakt vysvetľuje citlivosť Yt antigénov na účinok ditiotreitolu [3].

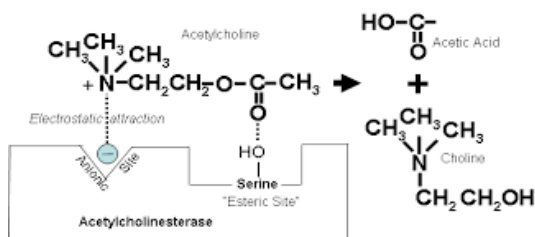
V povrchovej membráne erytrocytu tvorí diméry a je na ňu viazaný GPI kotvou, ktorá umožňuje kovalentné spojenie proteínu cez glykofosfatidylinositol s fosfolipidmi bunkovej membrány [24].

Má molekulovú hmotnosť (Mr) 160 kDa, po redukcii v monomérskej štruktúre Mr 72 kDa [23].

**Funkcia AChE:** AChE je typ B hydrolázy, ktorá rýchlo a selektívne hydrolyzuje neurotransmitter acetylcholín na cholinergných synapsách a neuromuskulárnych spojeniach. Tento proteín je usporiadaný trojrozmerné tak, aby do neho acetylcholín ideálne zapadol, jednak geometricky a jednak na základe rozloženia elektrostatického náboja a slabých medzimolekulových síl (obr.2). Okrem toho má v organizme aj „necholinergné“ účinky: zasahuje do bunkového rastu, diferenciácie, bunkovej adhézie, hemopoézy a trombopoézy. Pre funkciu AChE platí významná heterogenita regulovaná transkripčne, posttranskripčne, posttranslačne a prostredníctvom mikroRNA. Molekuly sú dokázateľné intra aj extracelulárne a v cerebrospinálnej tekutine. Akú funkciu zohráva AChE na bunkovej membráne erytrocytu sa zatiaľ nepodarilo objasniť [11, 16].



**Obr.1 AChE s Yt antigénmi [22]**



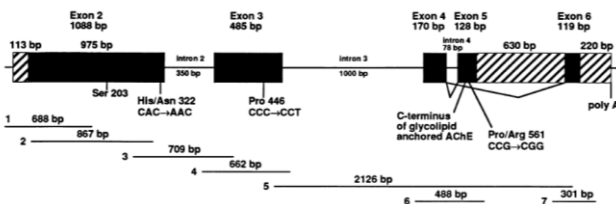
**Obr.2 Funkcia AChE**

**Lokalizácia na bunkách hemopoézy:** Yt<sup>a</sup> antigén je slabšie vyjadrený na pupečníkových erytrocytoch, Yt<sup>b</sup> antigén je pri narodení exprimovaný ako u dospelého jedinca. Yt antigény nie sú prítomné na lymfocytoch, monocytoch, granulocytoch a nenachádzajú sa, alebo sú podstatne menej zastúpené na PNHIII erytrocytoch [6, 10].

**Genetika:** gén *ACHE* je lokalizovaný na chromozóme 7q22.1, má 6 kb [25], skladá sa zo 6 exónov a má 2,2 kb genomickej DNA. Exóny 2, 3 a 4 kódujú katalytickú doménu AChE, zatiaľ čo exóny 5 a 6 kódujú C-terminálne časti AChE. Exóny 5 a 6 sa nazývajú tiež alternatívne exóny, lebo *ACHE* gén podlieha v priebehu transkripcie alternatívnejmu zostrihu práve v ich mieste. Alternatívny zostrih má za následok tvorbu rôznych transkripčných variantov, z ktorých vznikajú rozdielne podjednotky AChE. Jednotlivé podjednotky AChE majú rovnakú katalytickú, ale rozdielnu C-terminálnu doménu [16].

Yt antigény sú geneticky determinované zámennou nukleotidov v pozícii 1057 v exóne 2 C>A, ktorá kóduje His353Asn. Ďalší rozdiel, ktorý odlišuje Yt<sup>a</sup> a Yt<sup>b</sup> je v exóne 3 1431 C>T (kodón pre Pro), ale nekóduje zámennu

aminokyselín; druhá „tichá“ záměna nukleotidov je v exóne 5. *ACHE* má viaceré izoformy [2, 27].



Obr.3 Gén *ACHE* [2]

### Laboratórna charakteristika antigénov a protilátok krvnej skupiny Cartwright

#### *Antigény(tab.4)*

Tab. 4 Efekt enzýmov a chemických látok na Yt antigény [4, 5]

enzýmy/ chemické látky	Yt <sup>a</sup>	Yt <sup>b</sup>
Ficín/papain	senzitivný/variabilný	senzitivný/variabilný
Trypsín	rezistentný	rezistentný
α-chymotrypsín	senzitivný	senzitivný
pronáza	senzitivný	senzitivný
sialidáza	rezistentný	rezistentný
DTT 200mM/50mM	senzitivný/oslabenie	senzitivný/oslabenie
účinnok kyselín	rezistentný	rezistentný

#### *anti-Yt<sup>a</sup> a anti-Yt<sup>b</sup> protilátky*

- anti-Yt<sup>a</sup> je obvykle triedy IgG, podtriedy IgG1 alebo zmes IgG1 a IgG4, niekedy samotná IgG4 (nikdy nie IgG3 podtriedy),
- anti-Yt<sup>a</sup> môže alebo nemusí viazať komplement [15],
- anti-Yt<sup>b</sup> je zriedkavou protilátkou triedy IgG, obvykle sa nachádza v kombinácii s inými protilátkami [8],
- optimálnou metódou na diagnostiku anti-Yt je nepriamy antiglobulínový test.

#### **Praktické klinické aspekty:**

Protilátky anti-Yt sú *imúnne*, vznikajú imunizáciou počas gravidity alebo po transfúznej liečbe, nikdy sa nevyskytujú ako

prirodzené nepravidelné, **nespôsobujú hemolytickú chorobu plodu/novorodenca.**

- Mazzi a kol. opísali prípad Yt(a+) pacienta s anti-Yt<sup>a</sup> protilátkou. Rodinná štúdia poukázala na dedičnosť variantnej formy/variantnej exprese Yt<sup>a</sup> antigénu z otcovej strany [18],
- Franchini a kol. dokumentovali prípad pacienta s cirhózou heparu a urémiou, ktorý vyžadoval dialyzačnú liečbu a bola u neho potvrdená anti-Yt<sup>a</sup> protilátka. Z dôvodu anemického syndrómu opakovane dostal Yt(a+) erythrocytové TU bez nežiadúcich účinkov. Podobný prípad opísal Arriaga a kol., ktorí podali 2 Yt(a+) ery TU pacientke s cirhózou pečene bez známok hemolytickej potransfúznej reakcie (HTR) [1, 9],
- Mohandas a kol. uviedli kazuistiky 5 pacientov s anti-Yt<sup>a</sup> počas 14 mesiacov. U jedného z pacientov po podaní Cr-značených Yt<sup>a</sup> pozitívnych erythrocytov sa zistilo významné skrátenie prežívania podaných erythrocytov, u ostatných po 1 hod preživalo viac ako 85 % z nich. Jeden z pacientov dostal veľký počet Yt<sup>a</sup> inkompatibilných transfúzií a neobjavili sa u neho známky hemolytickej potransfúznej reakcie. Autori odporúčajú vykonať test prežívania <sup>51</sup>Cr- značených Yt(a+) pozitívnych ery u pacientov s anti-Yt<sup>a</sup> na stanovenie nutnosti dodržiavania podávania Yt(a-) TU pri hemoterapii [14, 19],
- napriek predchádzajúcim informáciám treba poznamenať, že v literatúre je známych viacero prípadov, kedy anti-Yt<sup>a</sup> spôsobila oneskorenú hemolytickú potransfúznú reakciu aj s fatálnymi následkami [7, 13, 20].

**Tab.5 Výber TU pri anti-Yt[28]**

Protilátka	Doporučenie pre hemoterapiu ery TU
Anti-Yt <sup>a</sup>	najmenej inkompatibilné TU, pri silnej reaktivite- antigén negatívne TU
Anti-Yt <sup>b</sup>	najmenej inkompatibilné TU

### Kazuistika našej pacientky:

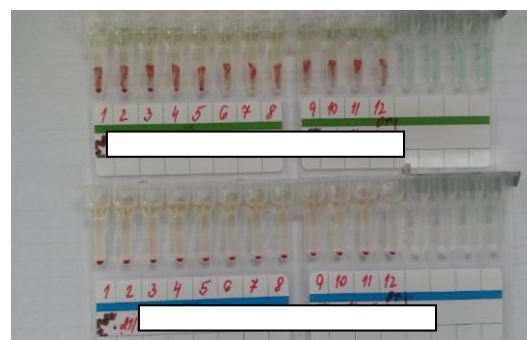
25-ročná pacientka bola odoslaná na našu hematologickú ambulanciu pre stredne ťažkú sideropenickú anémiu v 14 t. g. , v gynekolog. zázname bol ako „vedľajší nález“ uvedený pozitívny skrining protilátok vyšetrený SA/LISS/NAT. Z gynekol. anamnézy: pacientka mala 1 abort v r.2014 v 1. trimestri gravidity, pôrod 1 x v 11/2015 komplikovaný nálezom placenta accreta a pre protrahované popôrodné krvácanie bola potrebná hemosubstitúcia 7 x erytrocytovými transfúznymi jednotkami(TU) a 5 x TU plazmy, dieťa sa narodilo bez zn. HChN. OA + RA: bezvýznamná, v objektívnom náleze len bledší kolorit kože, inak negat.

Lab. vyš.: Krvný obraz: ERY: 4,70, HGB: 87,0, Htk: 0,298, B\_MCV: 63,40, MCH: 19,40, PLT: 160, RET%: 1,720, WBC: 12,32, S\_Fe: 5,8, S\_VKFe: 88,8, S\_TIBC: 94,6, S\_TRF: 4,52, S\_sTfR: 11,64, S\_Ferr: 8,8, S\_AKTB12: 46,2.

### Imunohematologický nález:

- fenotyp pacientky: O RhD NEG E- e+ C- c+ K- k+ P1- M- N+ S+ s+ Le(a+b-) Jk(a-b+) Kp(a-b+) Lu(a-b+) Jra+ Vel+ Lan+ H+,
- panreaktivita séra/plazmy pacientky so všetkými diagnostickými erytrocytami v LISS/NAT/SA,
- negatívne reakcie séra/plazmy pacientky s erytrocytami pri použití enzýmového testu/papain,
- PAT negat,
- Anti-Ch/Rg vylučovaná vysycovaním postupom v pomere 1:1, 1:2, 1:4 – nepotvrdená,

- protilátka bola triedy IgG, nonIgG1 a IgG3,
- titer 1:1024 SA/LISS/NAT,
- **Záver:** anti-HFA, HTLA?



**Obr.4 Reaktivita séra pacientky s diagnostickými ery SA v LISS NAT(hore), enzýmovom teste (dolu).**

Pre nedostupnosť panelov vzácných diagnostických erytrocytov sme požiadali o pomoc NRL ÚHKT Praha, kde bola diagnostikovaná špecifická protilátka anti-Yt<sup>a</sup>.

Pre transfúziu liečbu sa v takomto prípade odporúčajú najmenej inkompatibilné erytrocytové TU, pri silnej reaktivite antigén-negatívne TU. Na našom pracovisku sme vykonali 25 testov kompatibility s erytrocytovými TU 0 RhD NEG v LISS/NAT/SA s rovnakým výsledkom 2+.

Pre problematický prvý pôrod gynekológ k pôrodu požadoval zabezpečenie 3 x erytrocytových TU. V Slovenskej republike nemáme k dispozícii darcov krvi O RhD NEG Yt(a-), preto sme po príprave p. o. a i. v. Fe preparátmi, vitamínoterapii a dosiahnutí korekcie anemického syndrómu vykonali v 37. t. g. prvý autotransfúzny odber. Plánovali sme ešte jeden, v 38 t.g. V prípade nevyhnutnosti ďalšej hemoterapie by sme postupovali podaním inkompatibilných TU pod clonou kortikoidov (Solumedrol 250 mg i.v.). Súčasne sme oslovili kolegov z Českej republiky. Na transfúznom oddelení FN v Plzni boli dostupní 2 darcovia krvi s touto krvnou skupinou, ktorí boli ochotní darovať krv pre našu pacientku, preto sme už k druhému autotransfúznemu odberu nepristúpili. K zakúpeniu a transportu krvi z Českej republiky boli potrebné nasledovné dokumenty a povolenia:

- Poist'ovňou schválená „**Žiadosť o udelenie súhlasu**“ (poist'ovňou VŠZP) podľa § 9f ods. 1 zákona č. 580/2004 Z. z. o zdravotnom poistení a o zmene a doplnení zákona č. 95/2002 Z. z. o poist'ovníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov“, žiadosť musí odsúhlasiť klinické pracovisko uvedené na stránke VŠZP. **Súčasne treba zažiadať o preplatenie nákladov** na dopravu pre nevyhnutnosť transportu za štandardných transportných podmienok pre TU.
- „**Výpočet predpokladaných nákladov**“ plánovanej zdravotnej starostlivosti v inom členskom štáte Európskej únie, na Islande, v Lichtenštajnsku, v Nórsku a vo Švajčiarsku (ďalej len „iný členský štát“) a potvrdenie o možnom prijatí poistenca“ musí potvrdiť druhá strana- ako súčasť žiadosti pre poist'ovňu,
- **Potvrdenie o neinfekčnosti transportovaných transfúzných liekov.**
- **Žiadanka na transfúzna prípravok.**
- **Súhlas MZ Českej republiky.**

(Po odkomunikovaní s Colným úradom nie je potrebné od nás požadované potvrdenie Colnou správou- platí to pre krajiny Schengenského priestoru)

Gynekologický záver pri porode bol: „grav. m. X - Praesentatio caudae natium, vztýčené ručičky plodu /UZV/,intraop: idem + placenta adherens, Sectio Caesarea sec. Geppert“.

Dieťa sa narodilo s pôrodnou hmotnosťou 3620 g v termíne s Apgar skóre 9/10/10 bez známok hemolytickej choroby novorodenca napriek slabej pozitívite PAT, s krvnou skupinou A RhD POZ.



**Obr.5** Vyšetrenie krvnej skupiny a PAT novorodenca z pupočníkovej krvi

U matky došlo k väčším krvným stratám ako pri bežnom pôrode, napriek tomu transfúzna liečbu nevyžadovala (KO: Hb 93 g/l, Htk 0,35). Mesiac po pôrode mala pri užívaní p.o. Fe normálne hodnoty krvného obrazu. RhIG sme pacientke po pôrode podali.

**Záver:** napriek tomu, že skupinový systém Cartwright sa nepovažuje za klinicky významný, resp. významný len v zriedkavých prípadoch, treba k anti-Yt protilátkam pristupovať obozretne a individuálne. Súčasne chceme zdôrazniť význam skorého doriešenia špecificity protilátok pri pozívite skríningu protilátok, a to nielen u tehotných žien. V tomto prípade sme sa napríklad napriek vysokému titru protilátky nemuseli obávať HChN. Ak budete mať podobný problém, môžete sa na nás obrátiť. Podstatnou informáciou je tiež fakt, že naša pacientka je ochotná darovať krv, a teda v NTS SR Žilina je dostupný darca krvi O RhD NEG Yt(a-). Stojí za zamyslenie sa nad dohodou s Českou republikou o zjednodušení legislatívnych úkonov pri transporte TU medzi našimi krajinami.

Na úplný záver chceme vyjadriť veľkú vďaku zdravotníckym pracovníkom z Českej republiky z NRL UHKT Praha, TO FN v Plzni a darcom krvi z Plzne.

MUDr.Marta Kučeráková  
Odd.hematológie a KB FNŠP Žilina  
kucerakova@fnspza.sk

### Použitá literatúra:

1. Arriaga F, García R, Guinot M, de la Rubia J, García M, Bonanad S, Marty ML. Transfusion policy toward a patient with an anti-Cartwright antibody (anti-Yta). *Sangre* 1993; 38:327-9.
2. Bartels CF, Zelinski T, Locktidge. Mutation at Codon 322 in the Human Acetylcholinesterase (ACHE) Gene Accounts for YT Blood Group Polymorfismus. *Am.J.Hum.Genet.* 1993; 52:928 – 936.
3. Branch DR, Muensch HA. Disulfide bonds are a requirement for Kell and Cartwright (Yt<sup>a</sup>) blood group antigen integrity. *BJH* 1983; 54: 573–578.
4. Byrne KM, Byrne PC. Review: other blood group systems- Diego, Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Wiener, and Indian. *Immunohematology* 2004; 20:50 – 8.
5. Daniel G. Human Blood Groups. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2013:354-369.
6. Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and data are available concerning the occurrence of RBC antigens on monocytes. *Br. J. Haematol.* 1986; 62:301–309.
7. Eckrich RJ, Mallory DM, Sandler SG. Correlation of monocyte monolayer assays and posttransfusion survival of Yt(a+) red cells in patients with anti-Yta. *Immunohematology.* 1995;11:81-4.[abstrakt]
8. Ferguson SJ,19:581-582. Boyce F, Blajman MA. Anti-Ytb in pregnancy. *Transfusion* 1979; 19:581-582.[abstrakt].
9. Franchini M, Fabbian F, Piccoli PL, Gandini G, Aprili G, Loschiavo C, Lupo A. Transfusional therapy of hemodialyzed patient with anti-Cartwright antibodies: case report and review of the literature. *G Ital Nefrol.* 2004; 21:387-90.
10. Gaidulis L, Branch GS, Lazar GS, Petz LD, Blume GK. The red cell antigens A, B, D, U, Ge, Jk3 and Yt<sup>a</sup> are not detected on human granulocytes. The red cell antigens A, B, D, U, Ge, Jk3 and Yt<sup>a</sup> are not detected on human granulocytes. *BJH* 1985; 60:659–668.
11. Garcia-Ayllón MS, Small DH, Avila J, Sáez-Valero J. Revisiting the Role of Acetylcholinesterase in Alzheimer's Disease: Cross-Talk with P-tau and  $\beta$ -Amyloid. *Front Mol Neurosci.* 2011; 4: 22.
12. George MR. Cartwright blood group system review. *Immunohematology* 2012; 28:48 – 53.
13. Hillyer ChD. Case report and review: alloimmunization, delayed hemolytic transfusion reaction, and clinically significant anti-Yt(a) in a patient with Beta-thalassemia/sickle cell anemia. *Immunohematology* 1991; 7:102-104.
14. Hillyer ChD, Silberstein, LE, Ness, PM, Anderson, KC, Roback, JD: Blood banking and transfusion medicine. Philadelphia, USA: 2007, 912 p.
15. Klein H, Mollison PL, Anstee, David. Mollisons Blood Transfusion in Clinical Medicine 11<sup>th</sup> edition USA: 2005, 922p.
16. Kučera M, Hrabovská A. Molekulové formy cholínesteráz a ich kotviace enzýmy. *Chem. Listy* 2013; 107:695–700.
17. Levene C, Bar-Shany S, Manny N, Moulds JJ, Cohen T. The Yt blood groups in Israeli Jews, Arabs, and Druse. *Transfusion* 1987; 27: 471–474.
18. Mazzi G, et al. Presence of anti-Yta antibody in a Yt(a+) patient. *Vox Sang* 66; 130 – 132.
19. Mohandas K, Spivack M, Delehanty CL. Management of patients with anti-Cartwright (Yt<sup>a</sup>). *Transfusion* 1985; 25:381-4.
20. Reed W, Walker P, Haddix T, Perkins HA. Fatal delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) due to anti-Yta in a patient with sickle cell disease (SCD). *Transfusion* 1998; 38(Suppl.): 78S.
21. Reid ME, Lomas-Francis C. The blood group antigen factsbook. 3 rd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2013: 338-43.
22. Simon, T. L., Snider, E. L.: Rossis Principles of Transfusion Medicine. Wiley BlackWell, USA: 2009, 1100 s.
23. Spring FA, Gardner B, Anstee DJ. Evidence That the Antigens of the Yt Blood Group System Are Located on Human Erythrocyte Acetylcholinesterase. *Blood* 1992; 180:2136-2141.
24. Telen MJ, Rosse WF, Parker CJ, Moulds MK, Moulds JJ. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane proteins. *Blood* 1990; 75: 1404–1407.
25. <http://www.genenames.org/cgi-in/genefamilies/set/454>
26. [http://www.isbtweb.org/filead;in/user\\_upload/Working\\_parties/WP\\_on\\_Red\\_Cell\\_Immunogenetics\\_and/Table\\_of\\_blood\\_group\\_systems\\_v5.0\\_170205.pdf](http://www.isbtweb.org/filead;in/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/Table_of_blood_group_systems_v5.0_170205.pdf)
27. <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=2465>
28. <http://hospital.blood.co.uk/media/27446/spn2143-the-clinical-significance-of-blood-group-alloantibodies-and-the-supply-of-blood-for-transfusion.pdf>