



I gruppi sanguigni

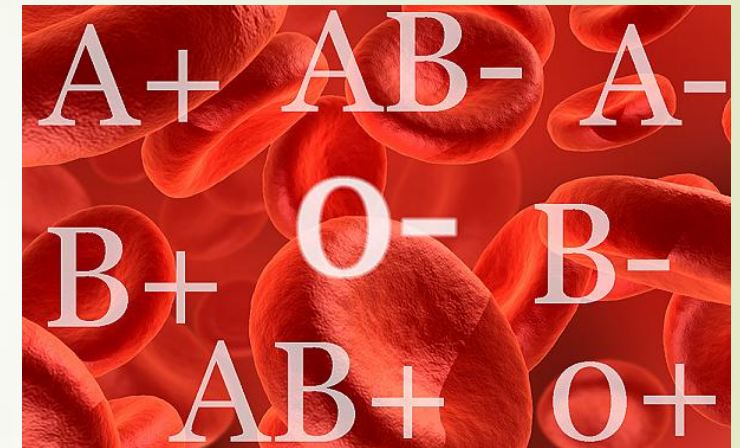
a cura di Antonio Incandela

diamone, innanzitutto, una definizione

Il **gruppo sanguigno** è una delle tante caratteristiche di un individuo e viene indicato sulla base della presenza, o dell'assenza, di particolari **antigeni** sulla superficie degli eritrociti.

Questi antigeni possono essere proteine, carboidrati, glicoproteine o glicolipidi.

Alcuni di essi li ritroviamo anche sulla superficie delle cellule di altri tessuti che non siano il nervoso, tanto che il termine "**gruppo sanguigno**" viene usato solo perché è nelle cellule del sangue che questi antigeni sono stati, inizialmente, individuati.



La **Società Internazionale delle Trasfusioni di Sangue** riconosce 30 sistemi diversi di classificazione dei gruppi sanguigni, il che significa che molti tipi di antigeni sono espressi sulla membrana superficiale dei globuli rossi

Molti dei sistemi di classificazione dei gruppi sanguigni evocano il nome dei pazienti nei quali i corrispondenti anticorpi furono incontrati per la prima volta.

I sistemi di antigeni più noti sono

Il sistema ABO (nel quale si individuano 4 gruppi sanguigni)

Il sistema RH



alcuni esempi

Sistema ABO

Sistema Rh

Sistema di Lewis

Antigeni I ed i

Sistema P

Sistema MNS

Sistema Lutheran

Sistema Kell

Sistema Duffy

Sistema Kidd

Sistema Diego

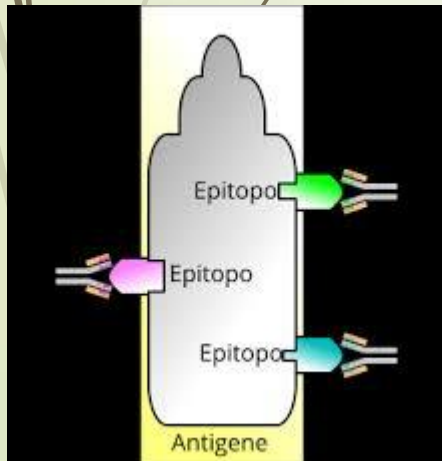
antigeni , epitopi & anticorpi

Col termine **antigene** ci si riferisce a qualsiasi molecola (o frammento di molecola) in grado di essere riconosciuta dal sistema immunitario come estranea o potenzialmente pericolosa.

Gli **antigeni "self"** sono generalmente tollerati dal proprio sistema immunitario.

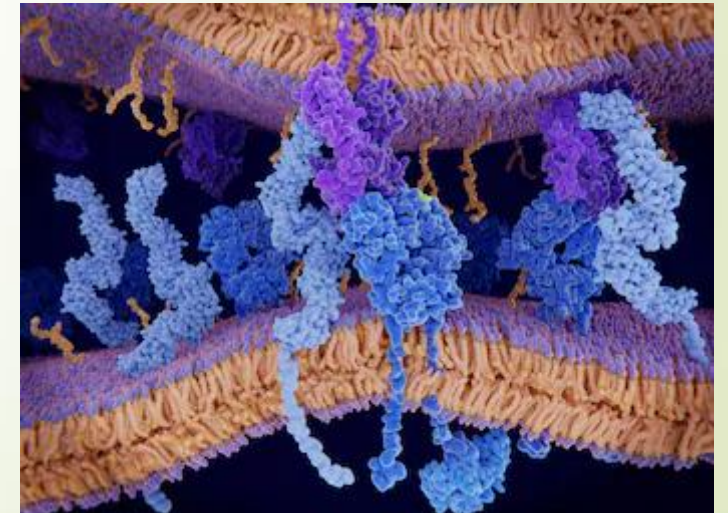
Al contrario gli **antigeni "non-self"** possono essere identificati come invasori e possono essere attaccati dal sistema immunitario.

Gli antigeni sono generalmente proteine o polisaccaridi.
I lipidi e gli acidi nucleici sono antigeni solo quando si combinano con proteine e polisaccaridi.



L'**epitopo** è la caratteristica distintiva della superficie molecolare di un antigene che è in grado di essere legata da un anticorpo (**determinante antigenico**).

La singola molecola di antigene può contenere diversi epitopi riconosciuti da anticorpi differenti, ciascuno dei quali è specifico per un particolare epitopo.

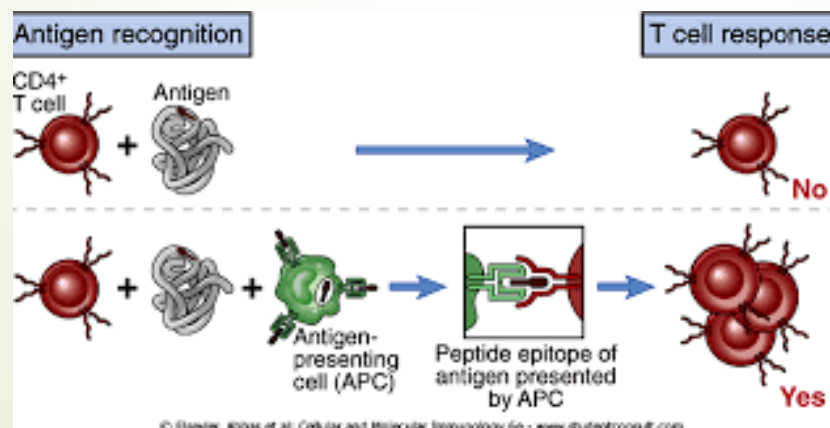
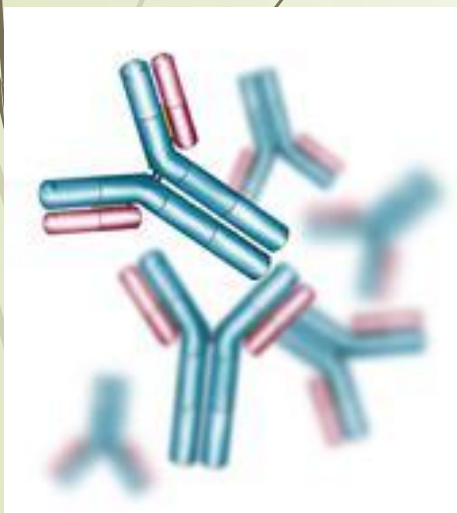


Gli **anticorpi** sono proteine appartenenti alla famiglia delle immunoglobuline.

Essi posseggono una peculiare struttura quaternaria che conferisce loro una forma a **Y** ed è proprio grazie a questa struttura che avviene il riconoscimento degli epitopi.

Esistono 5 classi di immunoglobuline:
IgA, IgM, IgE, IgD e IgG

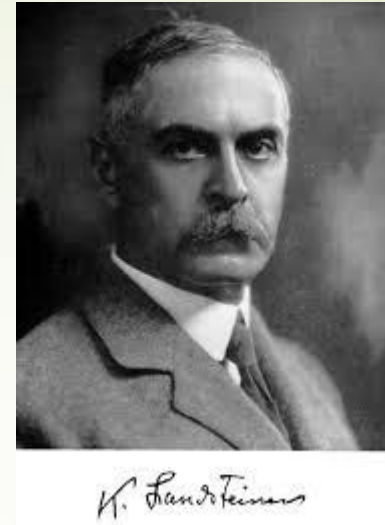
(queste ultime costituiscono l'80% degli anticorpi nel sangue)



La produzione degli anticorpi richiede l'interazione fra tre tipi di cellule

- ❖ le **APC** (macrofagi o cellule dendritiche) che espongono l'antigene specifico e che attivano i T helper (Processamento dell'antigene)
- ❖ i **linfociti T helper** che stimolano i linfociti B
- ❖ i **linfociti B** che producono gli anticorpi





Il sistema ABO

Il sistema ABO è stato il primo a venire scoperto e descritto da K. Landsteiner nel 1900, cosa che gli valse il premio Nobel per la medicina nel 1930.

Esso costituisce l'unico sistema ematico in cui sono presenti nel siero dei soggetti normali gli anticorpi contro gli antigeni assenti sui propri eritrociti.

Tali anticorpi appartengono, prevalentemente, alla classe IgM e, in genere assenti alla nascita, compaiono a 4-6 mesi di vita, raggiungendo il completo sviluppo a 2-3 anni

Essi non passano la placenta e danno reazioni emolitiche intravascolari.

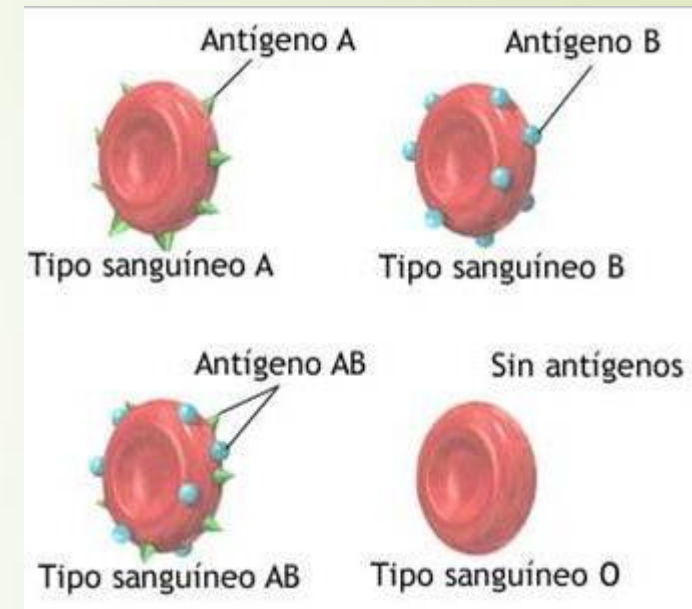
| | Gruppo A | Gruppo B | Gruppo AB | Gruppo 0 |
|-----------------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------|
| Tipo di globuli rossi | | | | |
| Anticorpi presenti | Anti-B | Anti-A | Nessuno | Anti-A e Anti-B |
| Antigeni presenti | Antigene A | Antigene B | Antigeni A e B | Nessuno |

Il **gruppo A** presenta: ag di tipo A (agglutinogeno A) e, nel plasma, ac anti-B (agglutinina anti- β) ed è diviso in due sottogruppi: A1, il più numeroso, e A2

Il **gruppo B** presenta : ag B (agglutinogeno B) e, nel plasma, ac anti-A (agglutinina anti-a)

Il **gruppo AB** presenta entrambi gli antigeni ed è privo tanto di ac anti-A che di ac anti-B

Il **gruppo O** è privo di entrambi gli antigeni e, nel plasma, presenta sia gli ac anti-A che gli ac anti-B



L'**agglutinina anti-B** è capace di distruggere i globuli rossi dei gruppi B e AB

L'**agglutinina anti-A** è capace di distruggere i globuli rossi dei gruppi A e AB

Sistema AB0 e trasfusioni



Gli antigeni di superficie presenti sulla membrana dell'eritrocita di un individuo sono riconosciuti come *self* ed ignorati dal proprio sistema immunitario

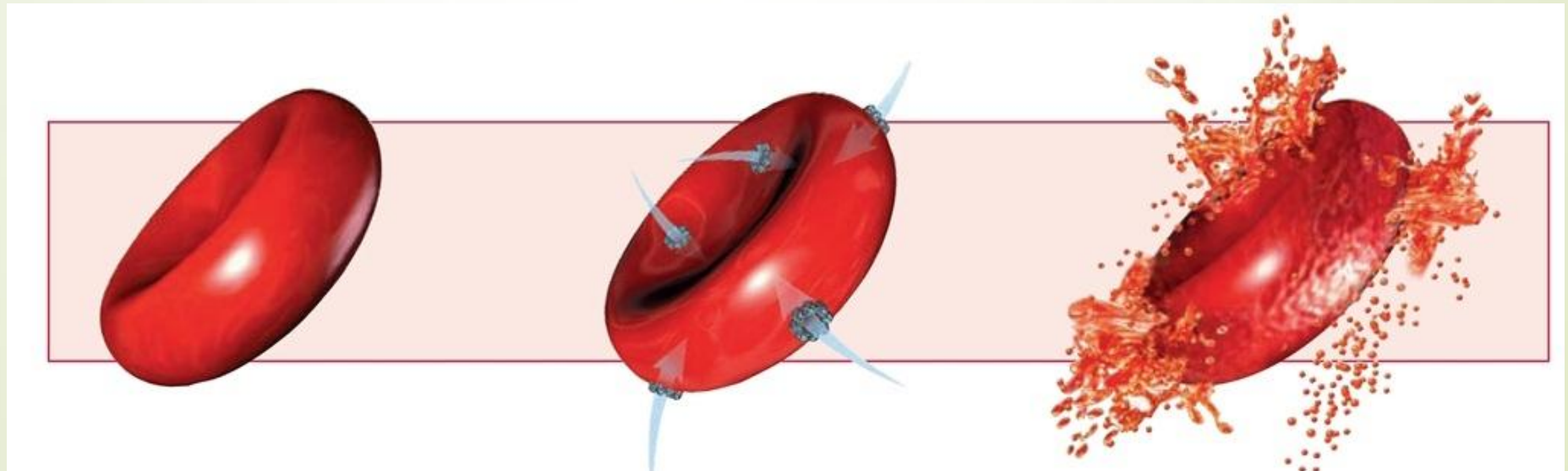
Nel caso di trasfusione il ricevente non deve avere anticorpi rivolti contro i globuli rossi del donatore poiché, sia che siano IgG o IgM, attivano con efficienza il **Complemento**** mediatore dell'**emolisi**

Il **Complemento comprende una trentina di fattori proteici in grado di interagire reciprocamente tra loro e con le membrane cellulari determinando la cosiddetta **attivazione a cascata delle componenti del complemento**, responsabile di reazioni allergiche ed infiammatorie, attività battericida, distruzione di cellule neoplastiche. Esso, inoltre, promuove la leucocitosi e la fagocitosi e provoca l'**emolisi**.

Le reazioni emolitiche

Le reazioni emolitiche si hanno in seguito alla trasfusione di eritrociti ABO incompatibili

Agglomerati e frammenti di eritrociti possono formare ammassi in grado di otturare vasi a livello polmonare cardiaco, renale e cerebrale, danneggiando in modo irreparabile i tessuti in anossia



La reazione emolitica può avvenire

- ❖ nei confronti dei globuli rossi del sangue del **donatore**, per la presenza degli anticorpi nel sangue di chi riceve
- ❖ nei confronti dei globuli rossi del sangue del **ricevente** quando il sangue di chi dona possiede anticorpi in grande quantità. Ciò si verifica, per esempio, quando abbondante sangue di gruppo 0 viene trasfuso in un individuo di un qualsiasi altro gruppo.



E' vitale che sia selezionato sangue compatibile per le trasfusioni. Reazioni post trasfusione che coinvolgano antigeni minori e antigeni deboli possono portare a problemi minimi.

Incompatibilità più serie possono portare a una risposta più vigorosa da parte del sistema immunitario con una massiccia distruzione di globuli rossi, bassa pressione sanguigna e, nei casi più estremi, morte.



I test pretrasfusionali sono finalizzati a stabilire la presenza o meno di una compatibilità AB0



| Il gruppo | Può ricevere da | Può donare a |
|-----------|-----------------|---------------|
| O+ | O- O+ | A+ O+ B+ AB+ |
| A+ | A+ A- O+ O- | A+ AB+ |
| B+ | B+ B- O+ O- | B+ AB+ |
| AB+ | TUTTI | AB+ |
| O- | O- | TUTTI |
| A- | A- O- | A+ A- AB+ AB- |
| B- | B- O- | B+ B- AB+ AB- |
| AB- | A- O- B- AB- | AB+ AB- |

Il **gruppo O** è donatore universale poiché non possiede antigeni e quindi non dà reazioni crociate con il sangue del ricevente, ma può ricevere solo dal suo gruppo

Il **gruppo AB** è accettore universale perché possedendo entrambi gli antigeni non produce anticorpi; può ricevere da tutti, ma donare solo a se stesso

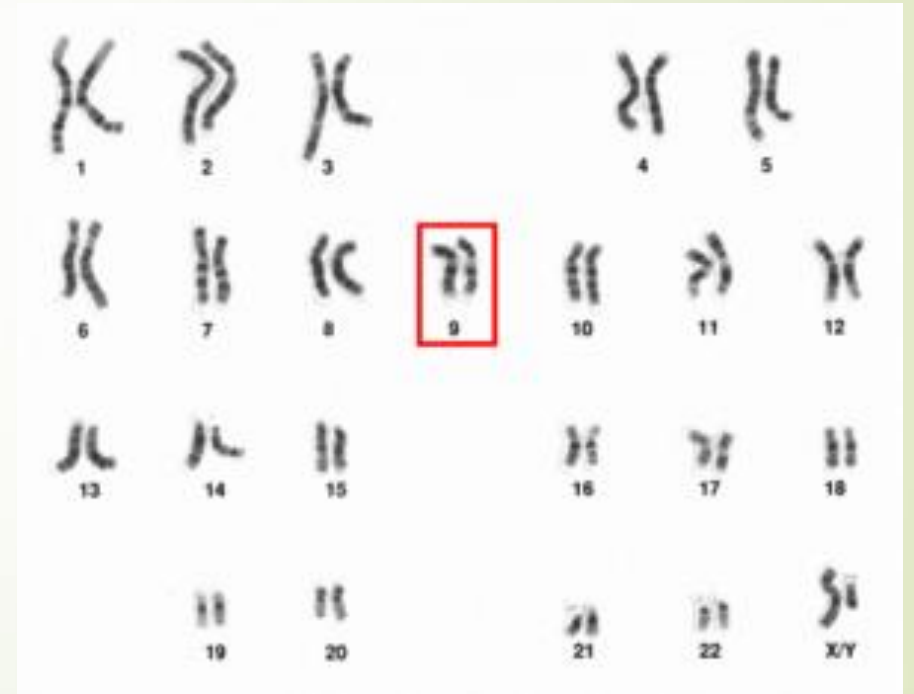
La genetica del sistema ABO

Il gene che codifica per il sistema ABO si trova nel cromosoma 9. Nella popolazione umana si presenta in 3 diverse varianti (versioni alleliche), costituendo, in tal modo, un esempio di **allelia multipla**.

I tre alleli del locus ABO sono **IA** , **IB**, **i**

Tra tali alleli si individuano i seguenti rapporti di dominanza/recessività:

IA codominante rispetto a IB e dominante su i
IB codominante rispetto a IA e dominante su i
i recessivo rispetto a IA e a IB





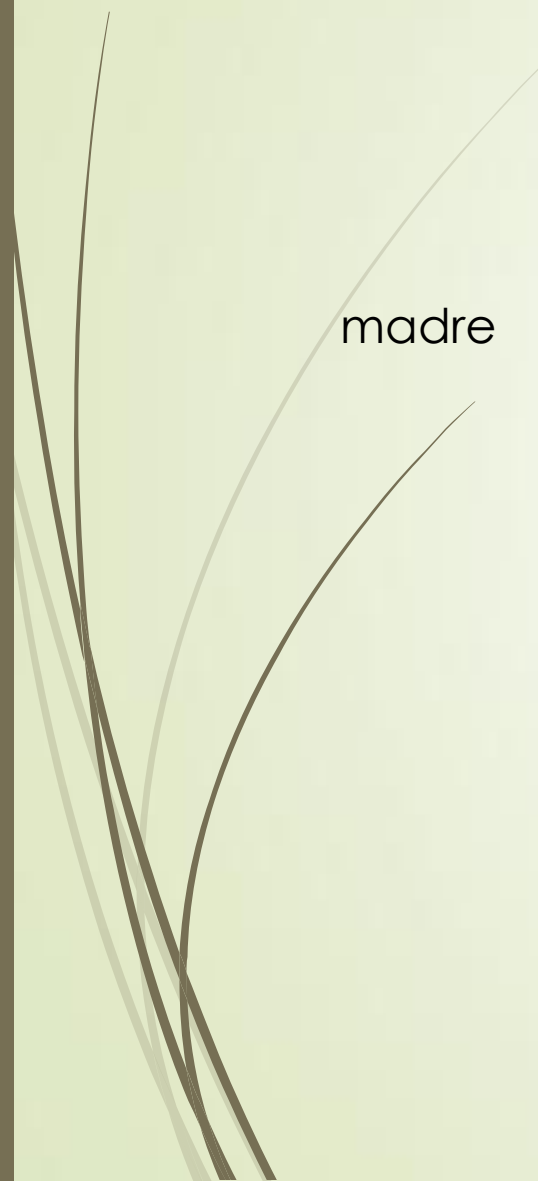
| Genotipo | Fenotipo |
|-----------|-----------|
| $I^A I^A$ | Gruppo A |
| $I^A I^0$ | Gruppo A |
| $I^B I^B$ | Gruppo B |
| $I^B I^0$ | Gruppo B |
| $I^A I^B$ | Gruppo AB |
| $I^0 I^0$ | Gruppo 0 |

Il **genotipo** si riferisce all'informazione ereditaria posseduta dall'individuo e deriva dalle combinazioni alleliche prese a due a due

Il **fenotipo** si riferisce al carattere osservato

Si ha una condizione di **omozigosi** quando le due varianti alleliche si presentano identiche

Si ha una condizione di **eterozigosi** quando le due varianti alleliche si presentano diverse



padre

madre

| | 0 | A | B | AB |
|----|------|-------------|-------------|----------|
| 0 | 0 | 0, A | 0, B | A, B |
| A | 0, A | 0, A | 0, A, B, AB | A, B, AB |
| B | 0, B | 0, A, B, AB | 0, B | A, B, AB |
| AB | A, B | A, B, AB | A, B, AB | A, B, AB |

I prodotti degli alleli del sistema ABO vengono ereditati secondo le classiche regole della genetica mendeliana

Tipizzazione del sistema AB0 nel mondo e in Italia

In Europa ed Africa, da una parte, e in Nordamerica, dall'altra, dominano rispettivamente i gruppi A e 0,

In Asia centrale è molto frequente il gruppo B

Tra i nativi del Sudamerica si riscontra il 100% di sangue di gruppo 0

| | O | A | B | AB |
|------------------------------|----------|----------|----------|-----------|
| Italia Settentrionale | 40% | 44% | 11% | 5% |
| Italia Centrale | 39% | 45% | 12% | 4% |
| Italia Meridionale | 41% | 19% | 28% | 12% |
| Media sull'intero territorio | 40% | 36% | 17% | 7% |

Il sistema Rh

Nel 1941 K. Landsteiner e A.S. Wiener evidenziarono nei globuli rossi della scimmia *Macacus rhesus*, e in seguito in quelli umani, un antigene che chiamarono "Rh", dall'abbreviazione del nome specifico della scimmia

Gli antigeni genericamente denominati Rh sono, in realtà, circa una cinquantina. Tra questi, il più importante risulta quello indicato come antigene D, di natura proteica
Altri ag sono: C,c,E, e

Il gruppo Rh è capace di determinare la comparsa di agglutinine specifiche nel sangue di altri individui

La presenza o l'assenza del fattore Rh è ereditaria ed in base ad essa la popolazione viene suddivisa in due gruppi :
Rh positivo (85% della popolazione italiana) e **Rh negativo**



A differenza di quanto si è detto per il sistema ABO, gli individui Rh negativi non possiedono anticorpi anti-Rh in assenza di una qualche esposizione all'antigene (feto-materna, post-trasfusione, etc.)

| Ricevente | Donatore | | | | | | | |
|-----------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| | 0 + | 0 - | A + | A - | B + | B - | AB + | AB - |
| 0 + | SI | SI | NO | NO | NO | NO | NO | NO |
| 0 - | NO | SI | NO | NO | NO | NO | NO | NO |
| A + | SI | SI | SI | SI | NO | NO | NO | NO |
| A - | NO | SI | NO | SI | NO | NO | NO | NO |
| B + | SI | SI | NO | NO | SI | SI | NO | NO |
| B - | NO | SI | NO | NO | NO | SI | NO | NO |
| AB + | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| AB - | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI |

I **soggetti Rh positivi** possono, pertanto, ricevere componenti eritrocitarie sia Rh positive che negative

I soggetti **Rh negativi** dovrebbero ricevere soltanto componenti eritrocitarie negative, per non incorrere nel rischio di sviluppare anticorpi anti-R

La genetica del gruppo Rh

Per quanto riguarda il fattore Rh, gli alleli sono due:
D (dominante e responsabile dell'Rh+)
d (recessivo)
col loro locus genico individuato nel cromosoma 1

Tre, pertanto, le combinazioni alleliche possibili:

| | | | |
|----------|----|-------|--------------|
| Genotipo | DD | ----- | fenotipo Rh+ |
| Genotipo | Dd | ----- | fenotipo Rh+ |
| Genotipo | dd | ----- | fenotipo Rh- |



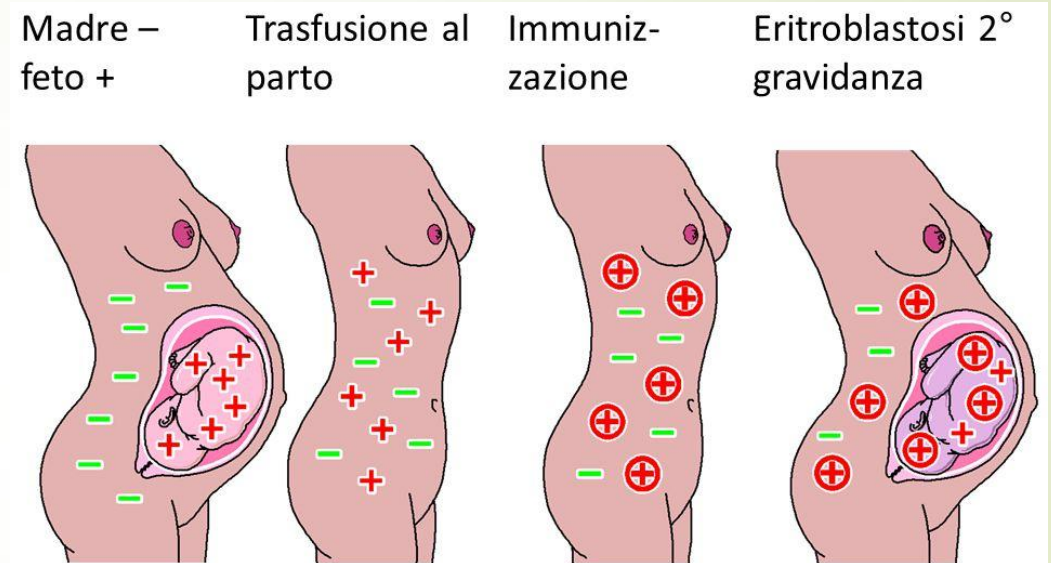
La Malattia Emolitica del Neonato (MEN)

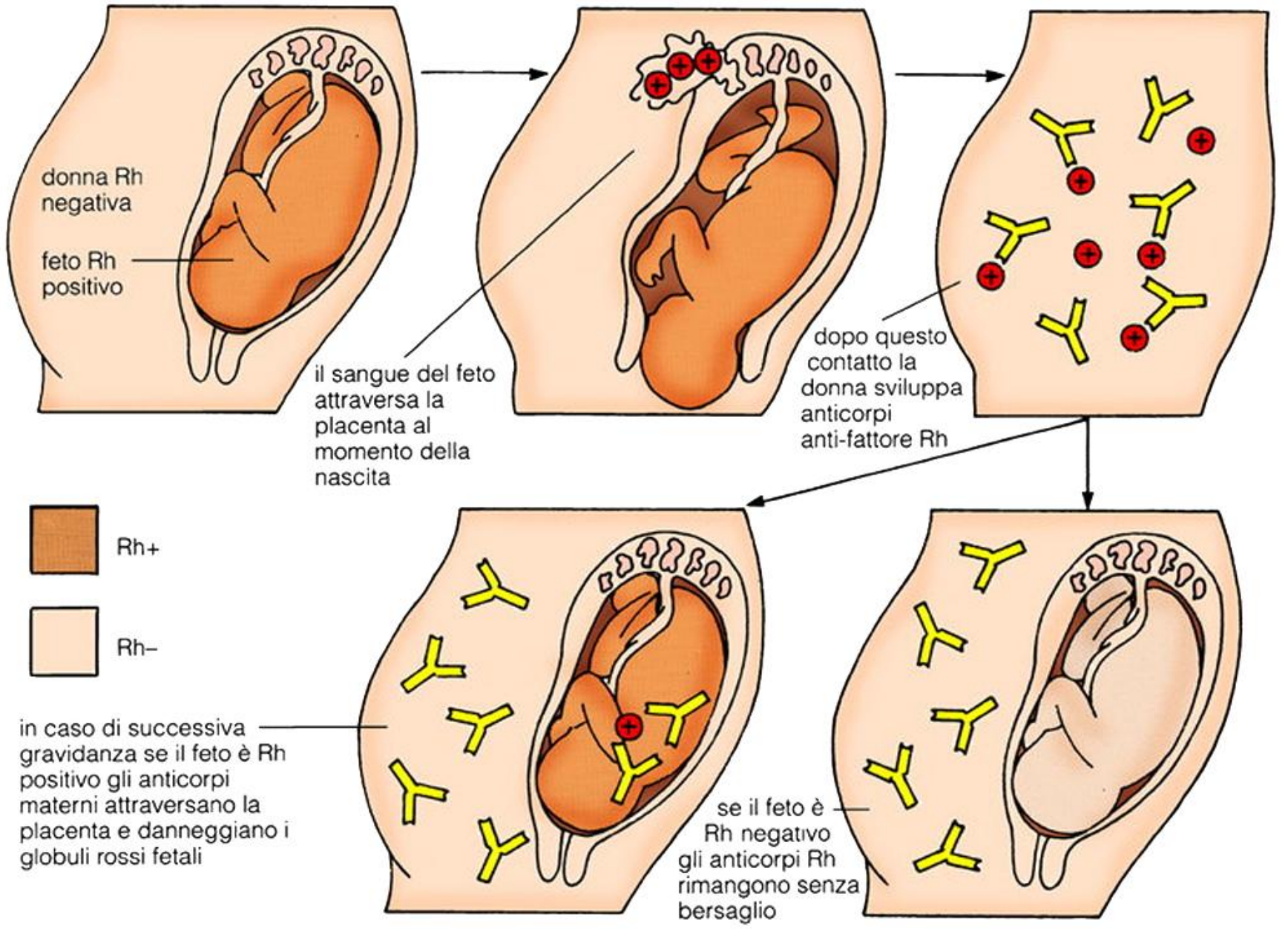
La **malattia emolitica del neonato** (MEN) o **eritroblastosi fetale** è una malattia fetale che può colpire il feto di madre Rh negativa e padre Rh positivo se il feto è Rh positivo.

È detta anche **malattia emolitica anti-D**, per la presenza nel circolo di anticorpi anti-D di origine materna, sviluppatasi in seguito a una prima gravidanza, per lo scambio di sangue tra madre e figlio verificatosi al momento della nascita.

Al fine di evitare il suo manifestarsi, si somministrano, entro 48-72 ore dal parto, immunoglobuline anti-D alle madri Rh- che hanno partorito un figlio Rh+.

In tal modo si eliminano i globuli rossi fetali passati alla madre e si previene la sensibilizzazione, che durante le successive gravidanze scatena l'emolisi





Test di Coombs

Il **test di Coombs**, è un test di laboratorio utilizzato per rilevare la presenza di anticorpi fissati alla superficie dei globuli rossi (**test di Coombs diretto**), oppure di anticorpi liberi nel siero (**test di Coombs indiretto**).

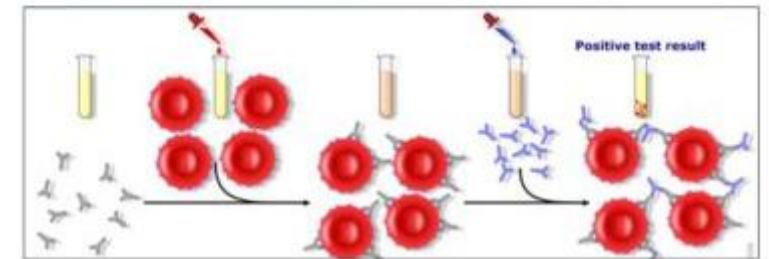
Il **test di Coombs indiretto** viene eseguito prima di una procedura medica che prevede un eventuale scambio di sangue tra due pazienti (quale una trasfusione o la gravidanza).

Il **test di Coombs diretto** viene eseguito qualora si sospetti che gli anticorpi del donatore (o della madre) siano venuti a contatto con gli eritrociti danneggiandoli.

Quello diretto è inoltre eseguito per confermare la diagnosi di anemia emolitica autoimmune dove gli anticorpi attaccano gli eritrociti del paziente stesso.

Test di Coombs Indiretto

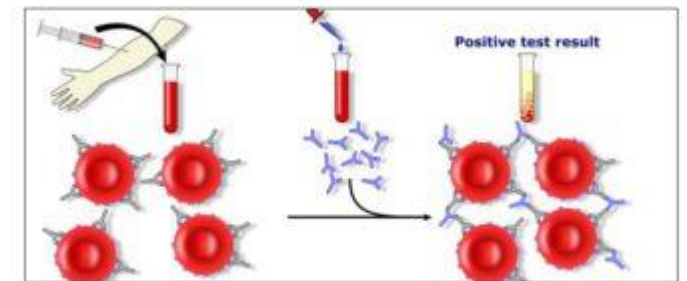
Ricerca degli anticorpi anti-Rh nel siero della madre



Siero materno + Emazie Rh + Formazione di immunocomplessi + Siero di Coombs = Agglutinazione

Test di Coombs Diretto

Ricerca sul sangue del neonato



Anticorpi adesi alla superficie dei globuli rossi + Siero di Coombs (siero antiglobuline umane) = Agglutinazione