

Un allèle KEL_{mod} responsable d'une exclusion apparente de maternité

M. Monfort

G. Maggipinto

Chr. Gérard

Laboratoire d'Immuno-Hématologie Banque de sang, CHU Liège, Belgique

L. Arnaud

V. Helias

Unité de Biochimie et de Génétique Moléculaire

Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France

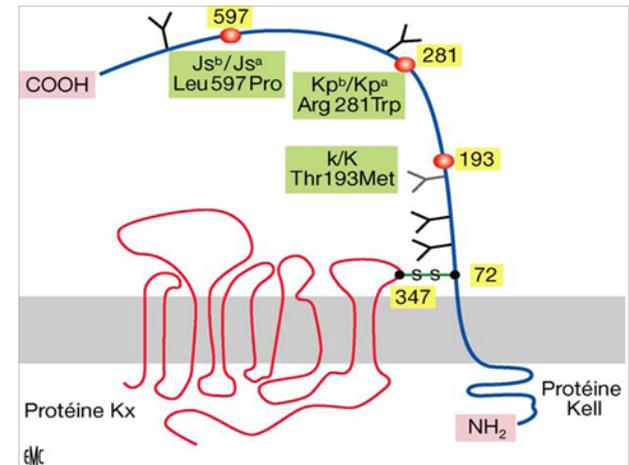
Th. Peyrard

Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins, Paris, France

Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France

Systeme Kell

- Découvert en 1946
- Glycoprotéine Kell liée à la protéine XK via un pont disulfure
- 32 antigènes dont 21 antigènes « publics » (ISBT 2010) exprimés sur la glycoprotéine Kell codée par le gène *KEL*
- Relation entre l'expression des antigènes Kell et l'antigène Kx



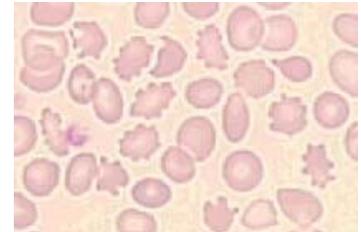
J Chiaroni, Groupes sanguins érythrocytaires, 2005

	Antigènes Kell	Antigène Kx
Sujets K_0 (Kell _{null})	---	++++
Sujets K_{mod}	(+)	+++
Sujets McLeod	(+)	---

Systeme Kell: variants

○ McLeod (1961)

- Absence de protéine XK nécessaire à l'expression de la glycoprotéine Kell → **expression affaiblie des Ag du système Kell**
- Phénotype rare et essentiellement retrouvé dans population caucasienne: - de 100 sujets décrits, tous de sexe ♂ (lié au chromosome Xp21) (*)
- Mutations génétiques: délétions, insertions, mutations non-sens, faux-sens,...
- Manifestations cliniques:
 - Acanthocytose
 - Hémolyse (souvent compensée)
 - Anomalies musculaires et neurologiques
 - Souvent évolution vers forme tardive de myopathie
 - Parfois, évolution vers troubles neurologiques (diminution réflexes, dystonie,...)
 - Parfois association avec maladie granulomateuse chronique et/ou myopathie de Duchenne



(*) Wendel S. et al. A McLeod phenotype detected by random screening for K:-4 (Kp(b-)) blood donors in Brazil. *Transfusion* (2004) **44**, 1579-87

Systeme Kell: variants

○ K₀ (Kell_{null})

- Présence à l'état homozygote d'un gène amorphe sur le locus *KEL* (délétions nucléotidiques, altérations sites d'épissage, introduction prématurée de codons STOP, mutations ponctuelles, insertions....) → **absence totale de glycoprotéine Kell**
- Nombreux allèles *KEL**O décrits, tous portés par allèle *KEL**O2 à ce jour (*)
- Diminution de la protéine XK mais augmentation de l'activité de l'antigène Kx (**)
- Morphologie et durée de vie des GR normales
- Phénotype exceptionnel: < 1/100.000 (prévalence supérieure dans l'île de la Réunion)
- Si transfusion → Ac anti-KEL5 (appelé aussi anti-Ku) qui réagit avec toutes les hématies sauf celles de phénotype K₀

(*) Wester E. et al. *KEL**O2 alleles with alterations in and around exon 8 in individuals with apparent *KEL*:1,-2 phenotypes. *Vox Sanguinis* (2010) **99**, 150-7.

(**) Daniels G. Human blood group. Blackwell Science; 2002

Systeme Kell: variants

○ K_{mod}

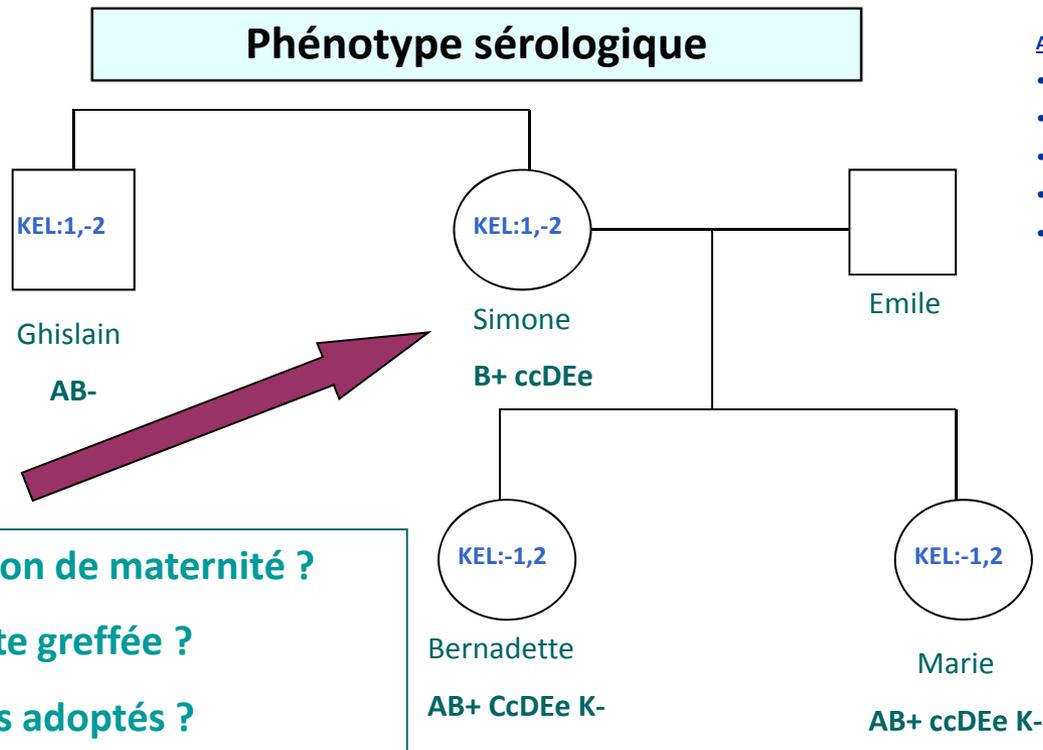
- Expression affaiblie des Ag Kell mais détectables lors de la réalisation d'un phénotype classique (*)
- Mutations ponctuelles qui diminuent, sans abolir complètement, l'expression de la protéine Kell à la surface des GR
- Allèle $KEL*02$ majoritairement impliqué
- Phénotype K_{mod} (génotype $KEL*2_{mod}/KEL*2_{mod}$) rare: 0.02% (**)
- « *Classification K_o and K_{mod} phenotypes depends on the sensitivity of the serologic procedures employed. Absorption and elution studies lead to reclassification* » (*)
- Peuvent développer un « anti-Ku like »

(*) S. Lee et al. Mutations that diminish expression of Kell surface protein and lead to the K_{mod} RBC phenotype. *Transfusion* (2003) **43**, 1121-25

(**) Körmöczi GF. et al. Genetic diversity of KELnull and KELel: a nationwide Austrian survey. *Transfusion* (2007) **47**, 703-13

Cas clinique

- Découverte fortuite de l'absence d'un Ag de haute fréquence lors d'un bilan immuno-hématologique pré-transfusionnel sérologique de Mme Simone, caucasienne de 85 ans: B+ ccDEE **KEL:1,-2** (fréquence 0.2%) Kp(a-b+)
- Selon notre politique transfusionnelle, convocation de la descendance et fratrie en vue de dons dirigés (auto-donation non envisageable)



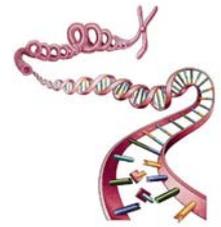
Anti-KEL1:

- DiaClon Rh-subgroups+K, anti-KEL1 clone MS56, Diamed
- ImmuClone Anti-K IgM, clone K1.1.21HM.EF, Immucor

Anti-KEL2:

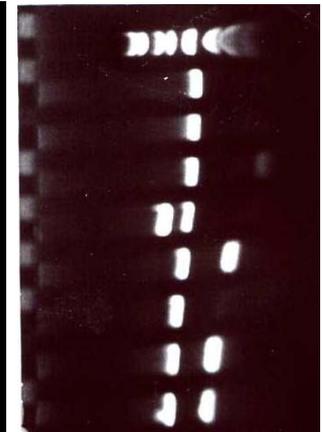
- Anti-K/Anti-k, Diamed
- Anti-k (Cellano), Immundiagnostika

Génotype



- Sequence Specific Primer (SSP, Kit Ready Gene Kit INNO-TRAIN)

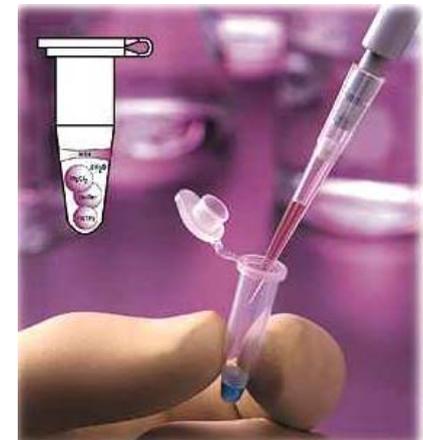
	Phénotype		Génotype	
	KEL:1	KEL:2	<i>KEL*1</i>	<i>KEL*2</i>
Simone	+	-	+	+
Ghislain	+	-	+	+
Marie	-	+	-	+
Bernadette	-	+	-	+



KEL*02
KEL*01



Présence du gène *KEL*2* mais absence de détection de l'antigène KEL2 par la sérologie classique



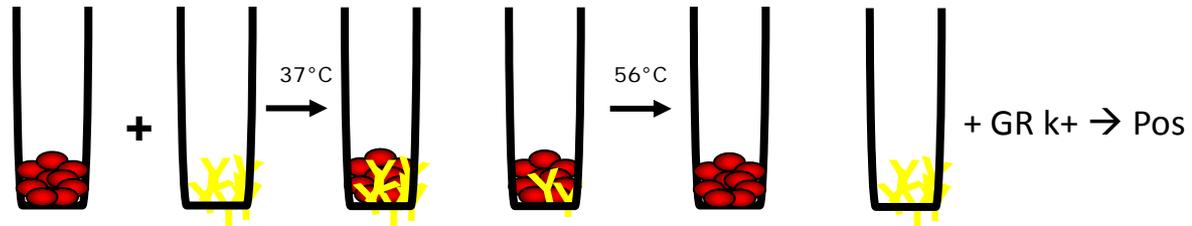
Absorption-éluion

Absorption

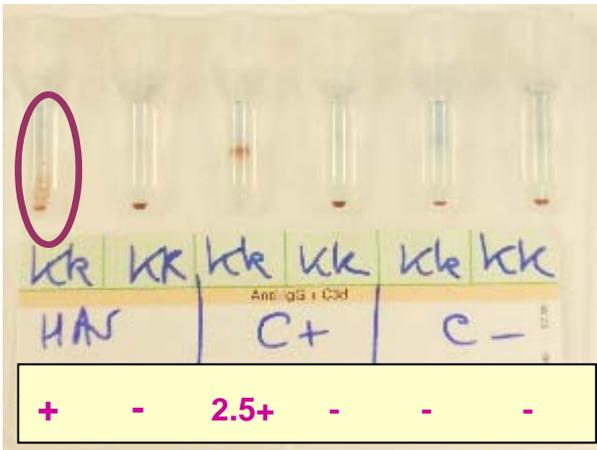
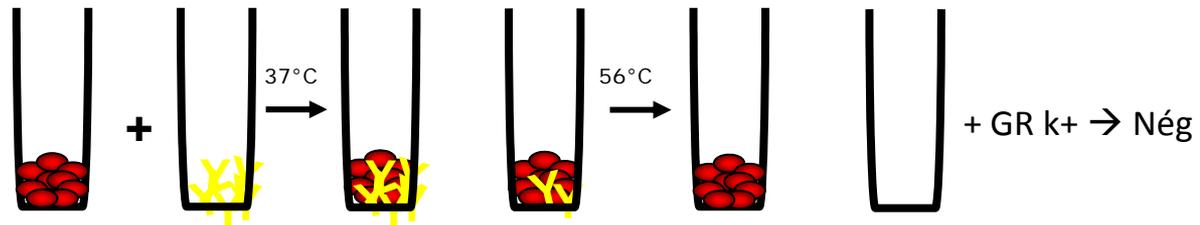
Elution

GR lavés anti-KEL2 incubation fixation éluion éluat + GR test

K_{mod}



K_0

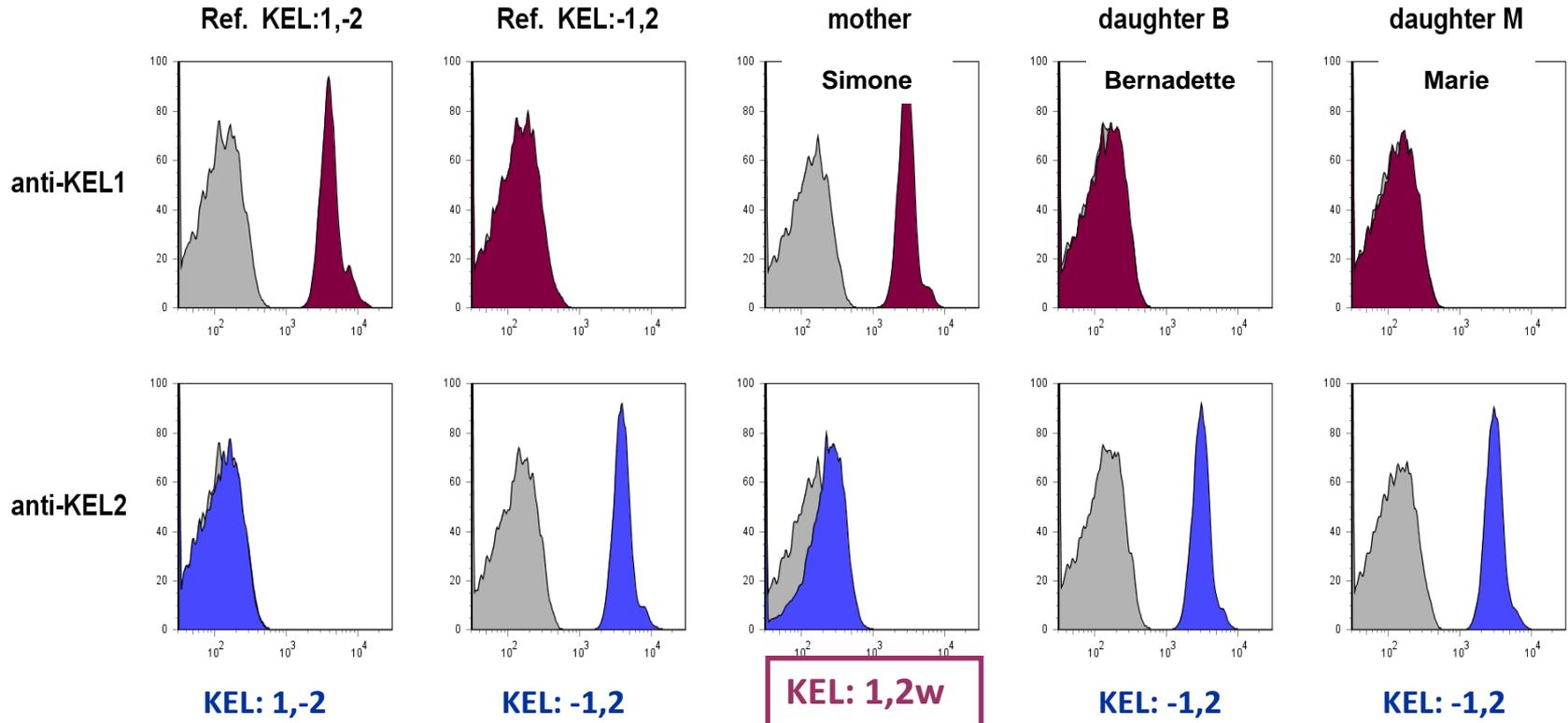


Anti-KEL2 polyclonaux: - Anti-k (Cellano), Immundiagnostika
- Anti-k (polyclonal humain)

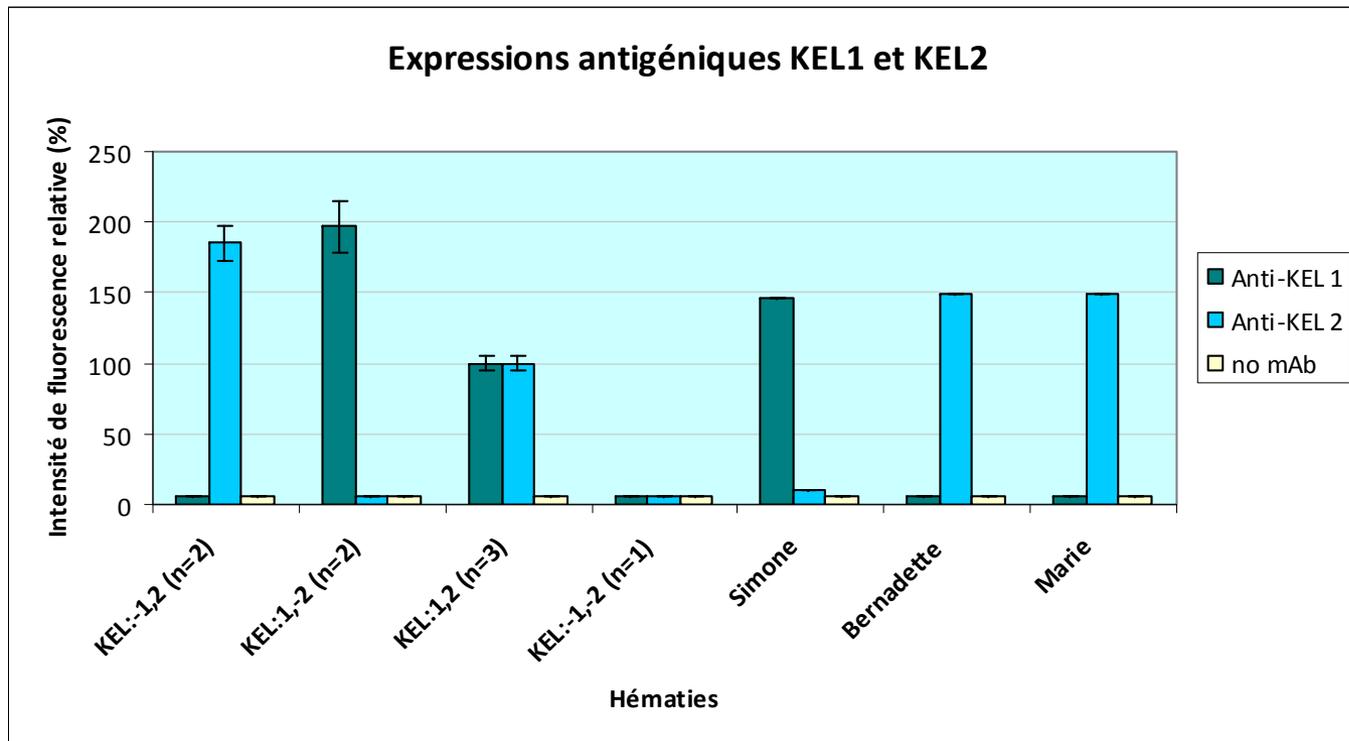


Expression faible de l'antigène KEL2 à la surface des hématies de Mme Simone

Cytométrie de flux



Cytométrie de flux

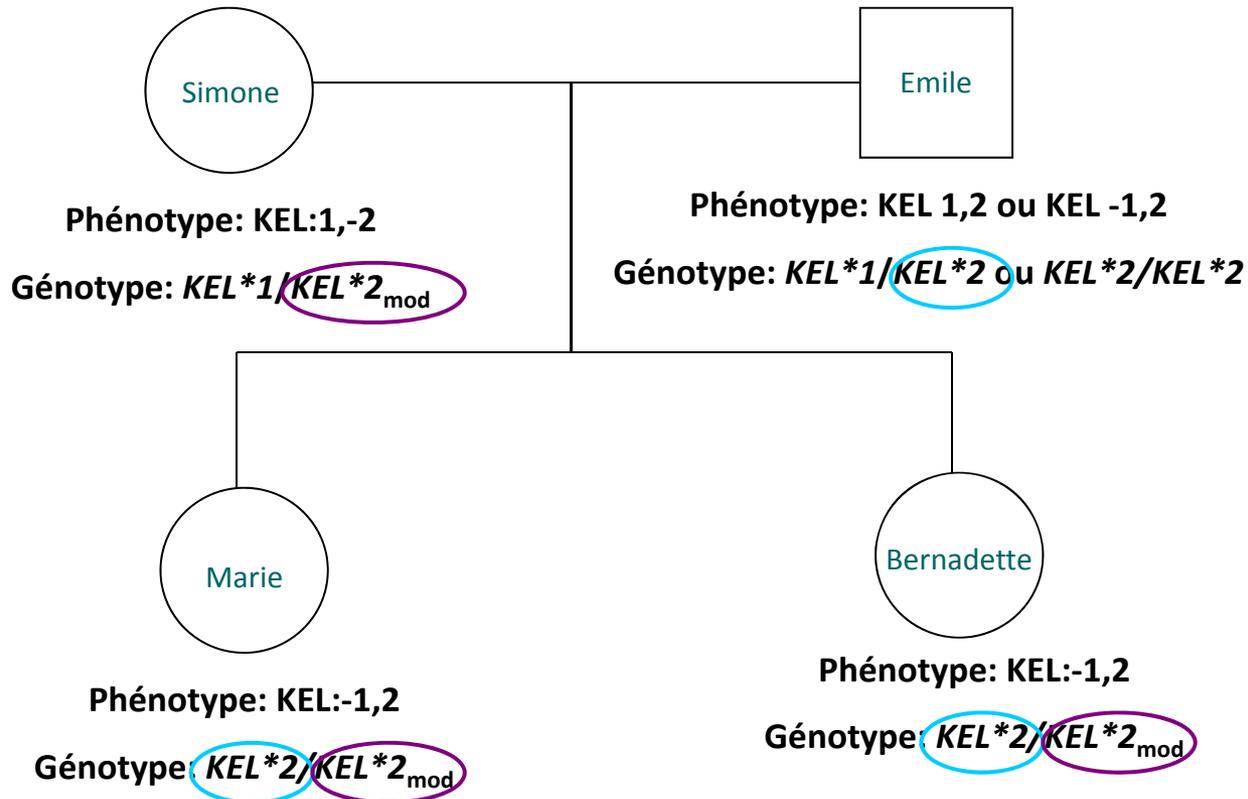


Présence d'un allèle KEL^*2_{mod} chez Simone

« compensation positive » de la quantité d'antigène KEL1

« Pseudo-homozygosity for the KEL^*01 allele may lead to a $KEL1$ antigen site density on RBCs that is closer to that found in KEL^*01 homozygous samples than what is observed in $KEL^*01/02$ heterozygotes. » Wester E.S. et al. *Vox Sanguinis* (2010) **99**, 150-157

Conclusion (1)



Peut-on transfuser la patiente avec des globules rouges KEL:1,2 et risque-t-elle de s'immuniser ?



Conclusion (2)

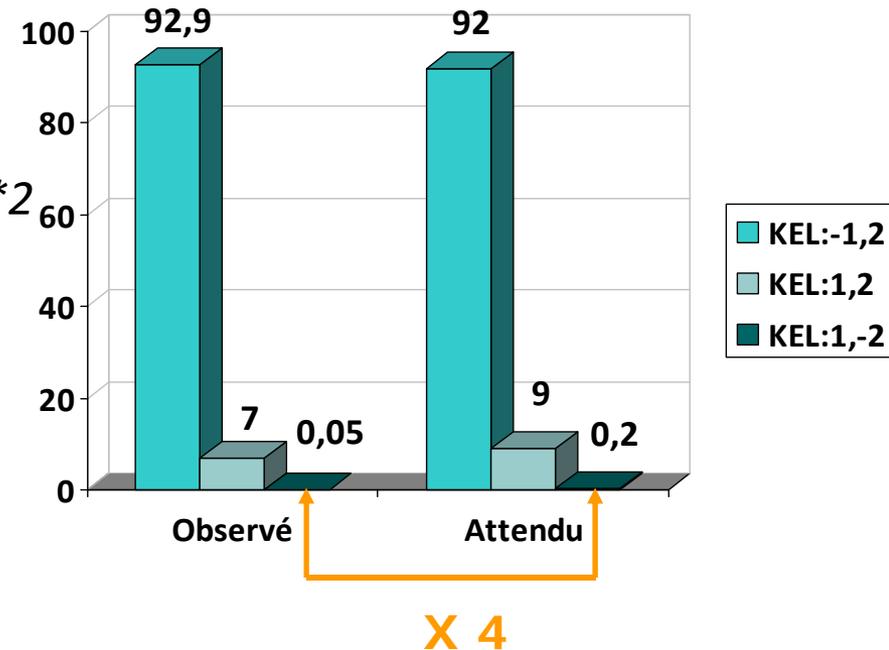
- Découverte le plus souvent fortuite et manquée
- Fréquence attendue K_{mod} et $K_o \gg \gg$ fréquence observée
 - 3.5% des individus KEL:1,-2 seraient porteurs d'un allèle $KEL*0$ ou $KEL*2_{mod}^{(*)}$
 - 1% des individus KEL:1,-2 seraient porteurs d'un allèle $KEL*2_{mod}^{(*)}$
- Complémentarité phénotype-génotype

(*) Körmöczi GF. et al. Genetic diversity of KELnull and KELeI: a nationwide Austrian survey. *Transfusion* (2007) **47**, 703-13

Phénotypage Kell CHU Liège

○ N= 80.296

- 41 (0.05%) patients KEL:1,-2 dont 6 KEL:1,-2 et KEL^*1/KEL^*2
- 3/6 testés par cytométrie de flux et absorption-élution → K_{mod}



Fréquence locale KEL:1,-2 < fréquence décrite dans la littérature

Nombre significatif de sujets KEL: 1,-2 sont KEL_{mod}