

# 45°

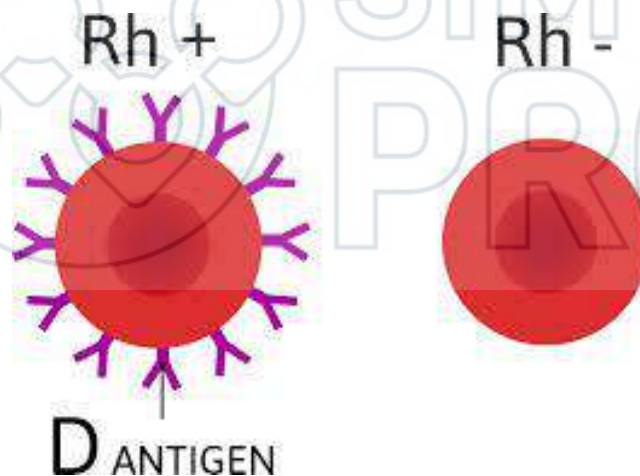
## Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | 29-31 maggio 2024



### SIMTI ACADEMY IN IMMUNOEMATOLOGIA

#### DISCREPANZE Rh



*Antonella Matteocci  
A.O. S. Camillo – Forlanini  
ROMA*

La sottoscritta, **ANTONELLA MATTEOCCHI**, in qualità di Relatrice

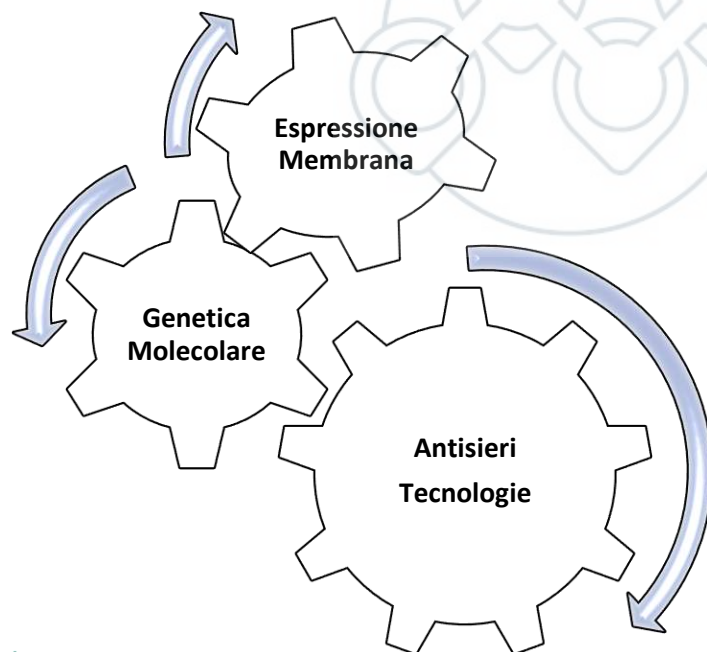
dichiara che

*nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.*



30 Sep 2022

**004 RHD Alleles**



(ISBT 004) RHD blood group alleles v6.2 30-SEP-2022

**Names for *RHD* (ISBT 004)**

**Intro**

**General description:** The Rh blood group system consists of 55 antigens carried on two proteins (RhD and RhCE) each consisting of 417 amino acids. Combinations (hybrids) between the two genes are not uncommon. The proteins consist of 12 membrane-spanning domains.

Gene name: *RHD*  
 Number of exons: 10  
 Initiation codon: Within exon 1  
 Stop codon: Within exon 10  
 Entrez Gene ID: 6007  
 LRG: LRG\_796  
 LRG sequence: NG\_007494.1 (genomic)  
 NM\_016124.6 (transcript variant 1)

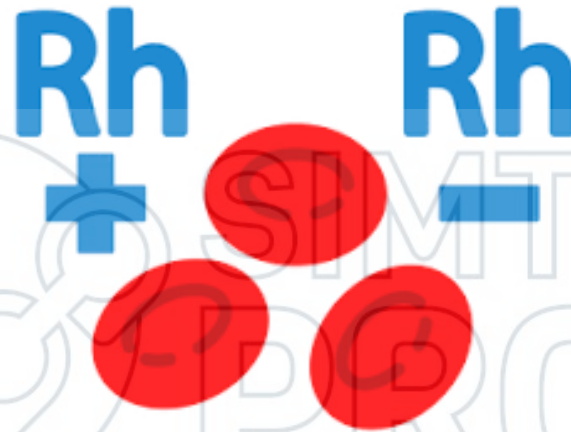
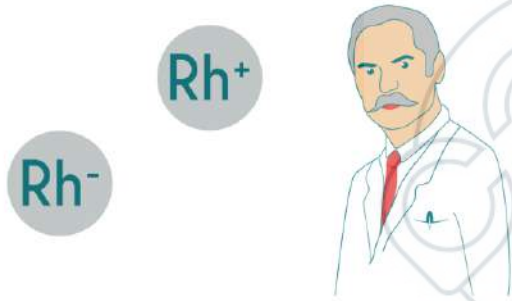
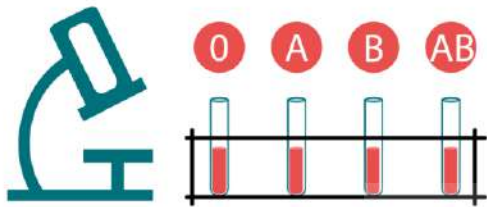
***RHD* (ISBT 004)**  
 Reference allele: *RHD\*01*

***RHD* (ISBT 004) Blood Group Partial D Alleles**

***RHD* (ISBT 004) Blood Group Null Alleles**

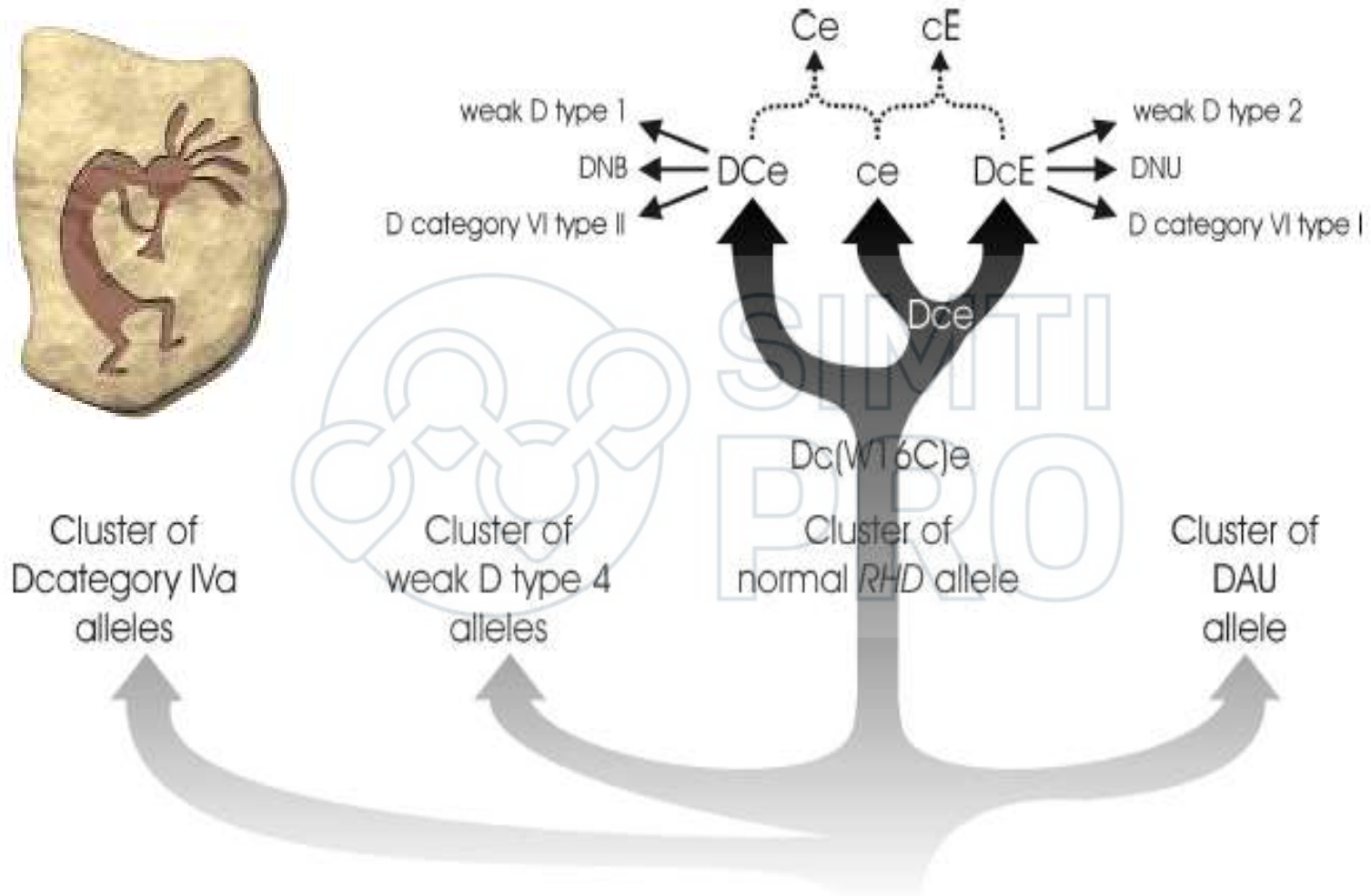
***RHD* (ISBT 004) Blood Group Weak D Alleles**

***RHD* (ISBT 004) Blood Group DEL Alleles**



# DISCREPANZE RhD

# ALBERO FILOGENETICO



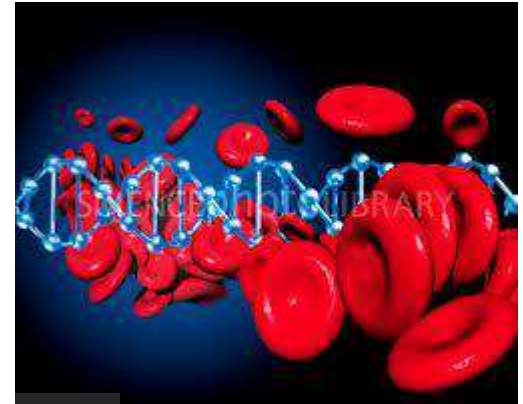
Wagner and Flegel 2004

# CLUSTER AFRICANI

CLUSTER	SOSTITUZIONE NUCLEOTIDICA	SOSTITUZIONE AMINOACIDICA
<b>DAU</b>	<b>1136 C&gt;T</b>	<b>T379M</b>
<b>D weak tipo 4</b>	<b>667 T&gt;G</b>	<b>F223V</b>
<b>DIV a</b>	<b>1048 C&gt;G</b>	<b>N152T</b>

Flegel 2009





**RhD POS**

**Plethora  
of  
D-Variants**

**"GREY AREA"**

**15% Caucasians**

**5%  
Sub-Saharan  
Africa**

**1%  
Eastern Asia**

**RhD NEG**

***D-variant***

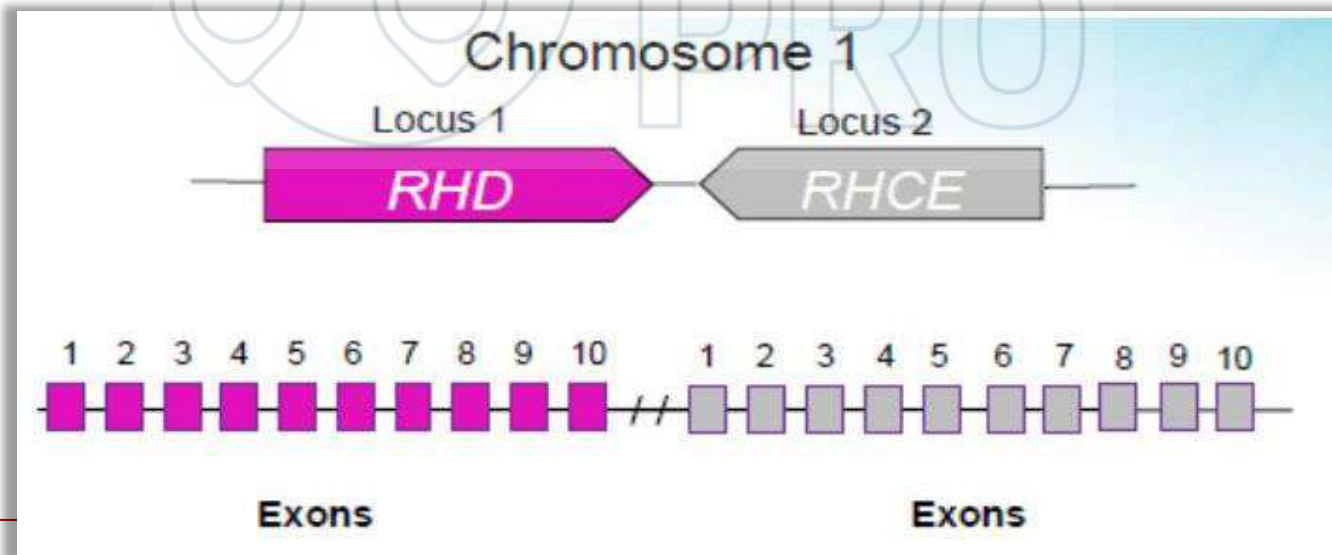
**1-2%**

**Oltre 300 alleli RHD**

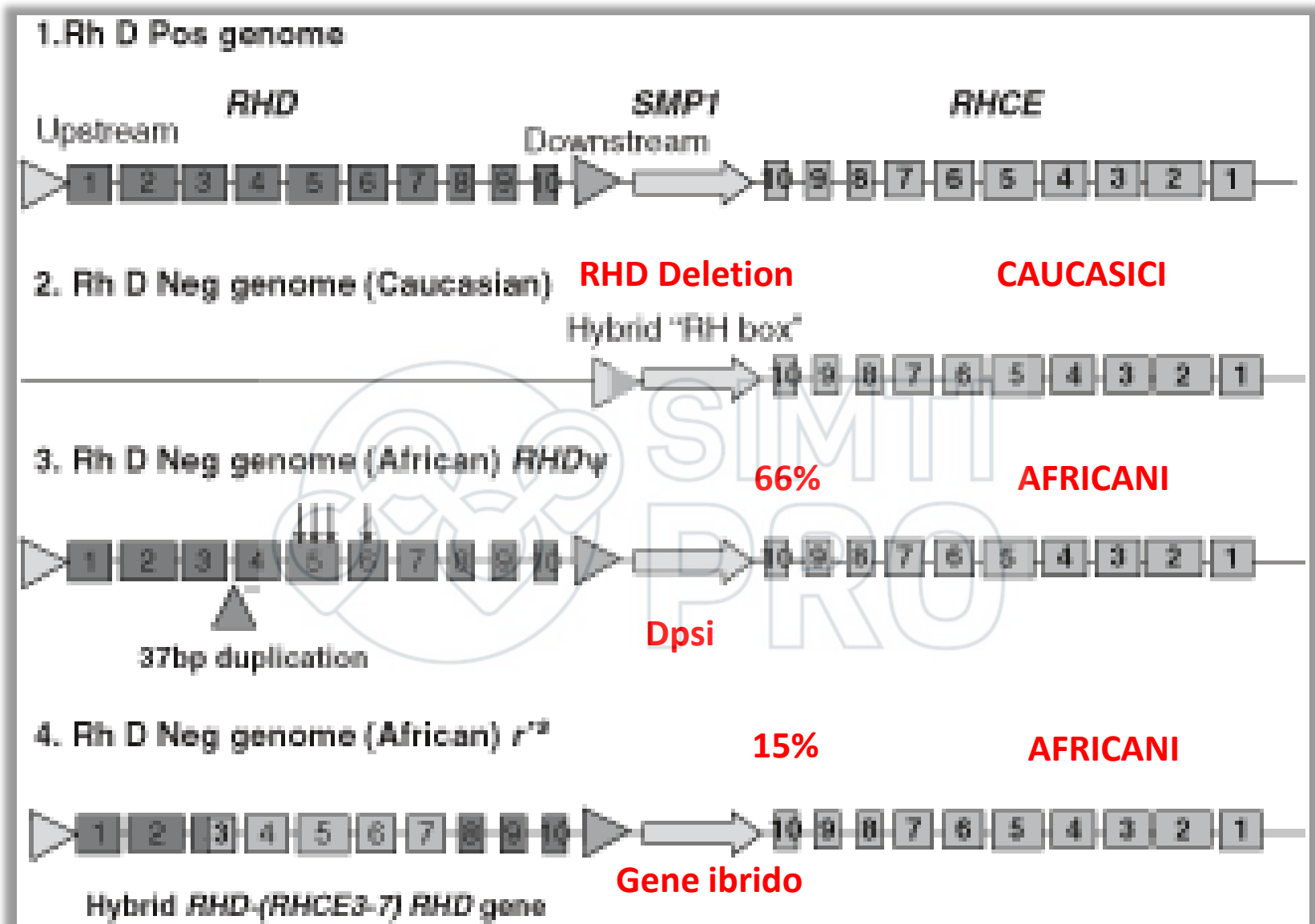
**Daniels, BJH 2013**

# GENI E PROTEINE RH

- ❑ Gli antigeni Rh derivano da due geni con omologia di sequenza, RHD ed RHCE, localizzati sul braccio corto del cromosoma 1 e costituiti da 10 esoni.
- ❑ Il gene RHD codifica per l'antigene D, il gene RHCE per gli antigeni C,c,E,e.
- ❑ Gli antigeni D e quelli della serie CE sono proteine transmembrana di 417 aminoacidi.
- ❑ Varianti: D-weak, D-partial, DEL







## FATTORI DETERMINANTI

Genetica molecolare  
Espressione sulla membrana  
Antisieri anti-D e tecnologie

## LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA

Qualificazione degli antisieri  
Algoritmo delle discrepanze

### Definizione antigene D e varianti

G. Daniels, BJH 2013

### E'UTILE DEFINIRE I D-VARIANT?

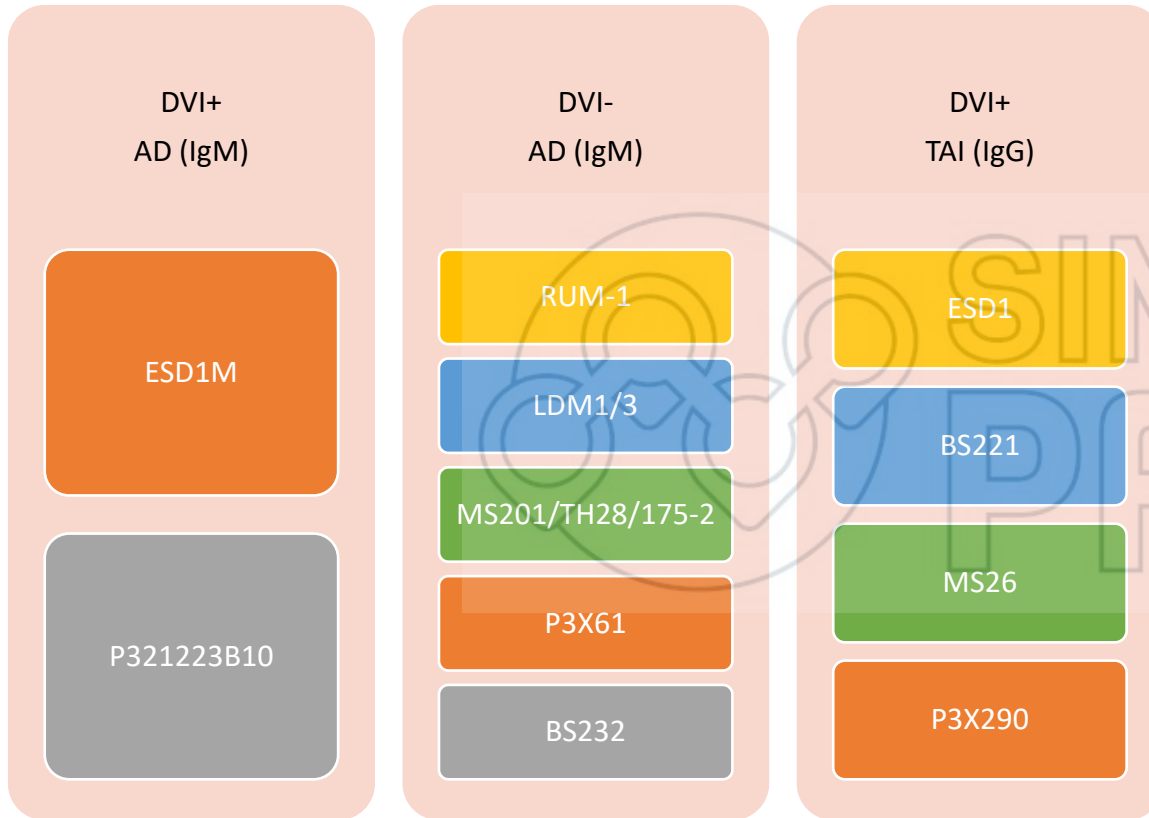
Esistono casistiche limitate senza follow-up  
Individuare le varianti a rischio di  
immunizzazione  
Le tipicità D-weak vengono determinate  
soltanto con la biologia molecolare  
Razionalizzare l'immunoprofilassi

### D-VARIANT E RISCHIO DI IMMUNIZZAZIONE

D-weak tipo 1,2,3	NO
D-weak tipo 4, 5,11	SI
D-partial	SI
DEL	SI

The Rhesus Site: <http://www.uni-ulm.de/~wflegel/RH/>

# Utilizzo di due antisieri anti-D di cloni diversi



**RICEVENTI GRAVIDE**

- **Tipizzazione RhD IN MICROPIASTRA**

Le varianti DVII, DNB e weak-D type 3 vengono spesso classificate come RhD Positivi per l'elevata densità antigenica

**DONATORI NEONATI**

- **Test per il Weak-D IN FASE SOLIDA**

Le varianti weak-D type 11 e DEL vengono spesso classificate come RhD Negativi per la ridotta densità antigenica

## DISCREPANZE RHD: CRITERI PER APPROFONDIMENTO SIERO-MOLECOLARE

Campioni che presentano risultato negativo con sieri monoclonali anti-D IgM e / o IgM + IgG e positivo dopo TAI

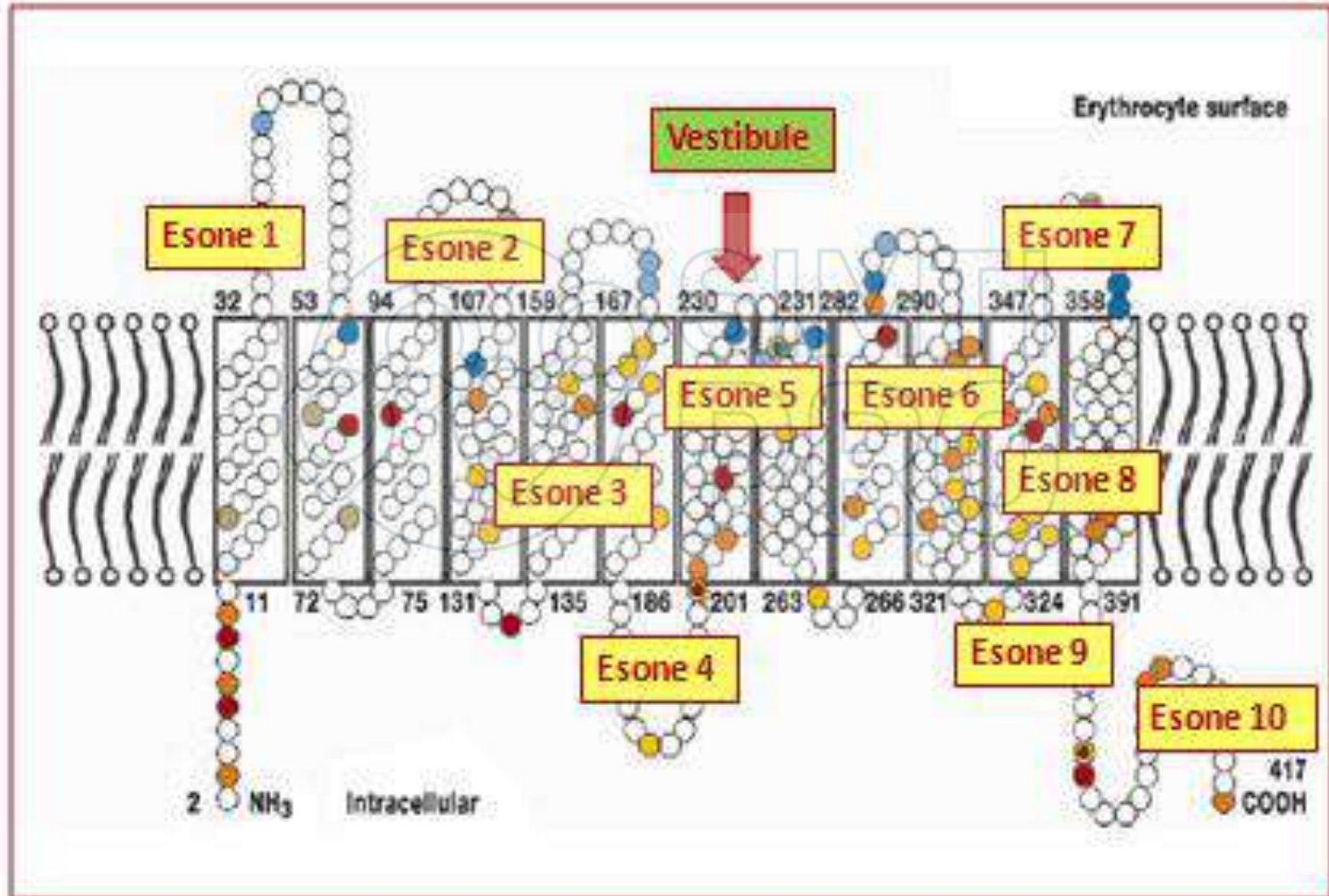
Campioni tipizzati come RhD positivo che presentano anticorpi con specificità anti-D

Campioni che presentano risultati discordanti o score differenti con i sieri anti-D

Campioni con debole reattività se testati con diversi antisieri  
( $\leq 2+$  in fase liquida,  $\leq 3+$  schedina e micropiastra).



# MODEL OF THE RhD e RhCE POLYPEPTIDES IN THE MEMBRANE (G. Daniels 2013)





# D-Variant

- Partial-D prevalentemente negli Africani

(mutazioni missense  
o conversione genica)



- Weak-D prevalentemente nei Caucasici

(mutazioni missense)

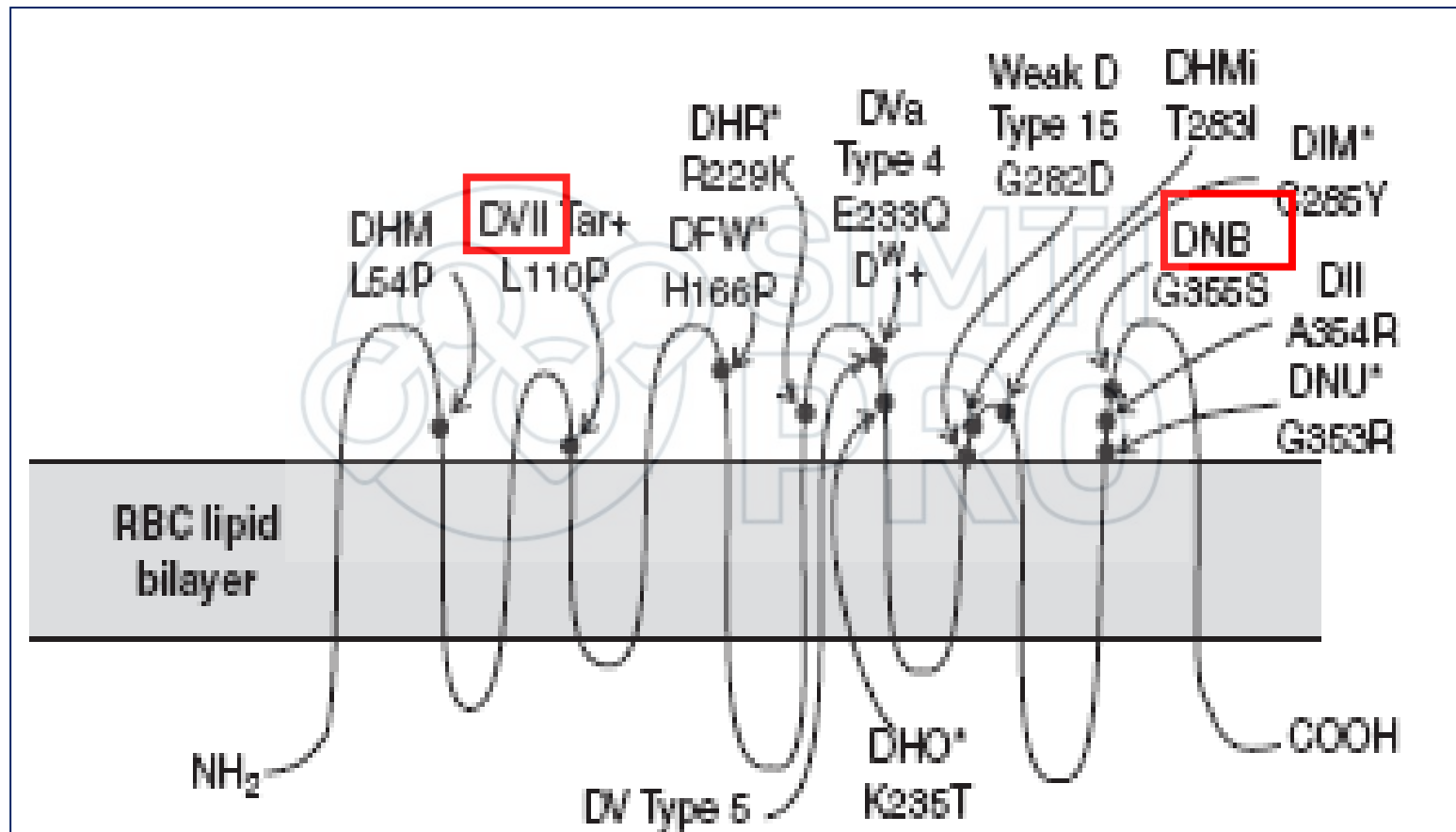


- DEL prevalentemente negli Asiatici (mutazioni missense o mutazioni al sito di splicing)

*Le tipologie e le frequenze riportate nelle casistiche dipendono dai sieri anti-D e dalle metodiche utilizzate.*

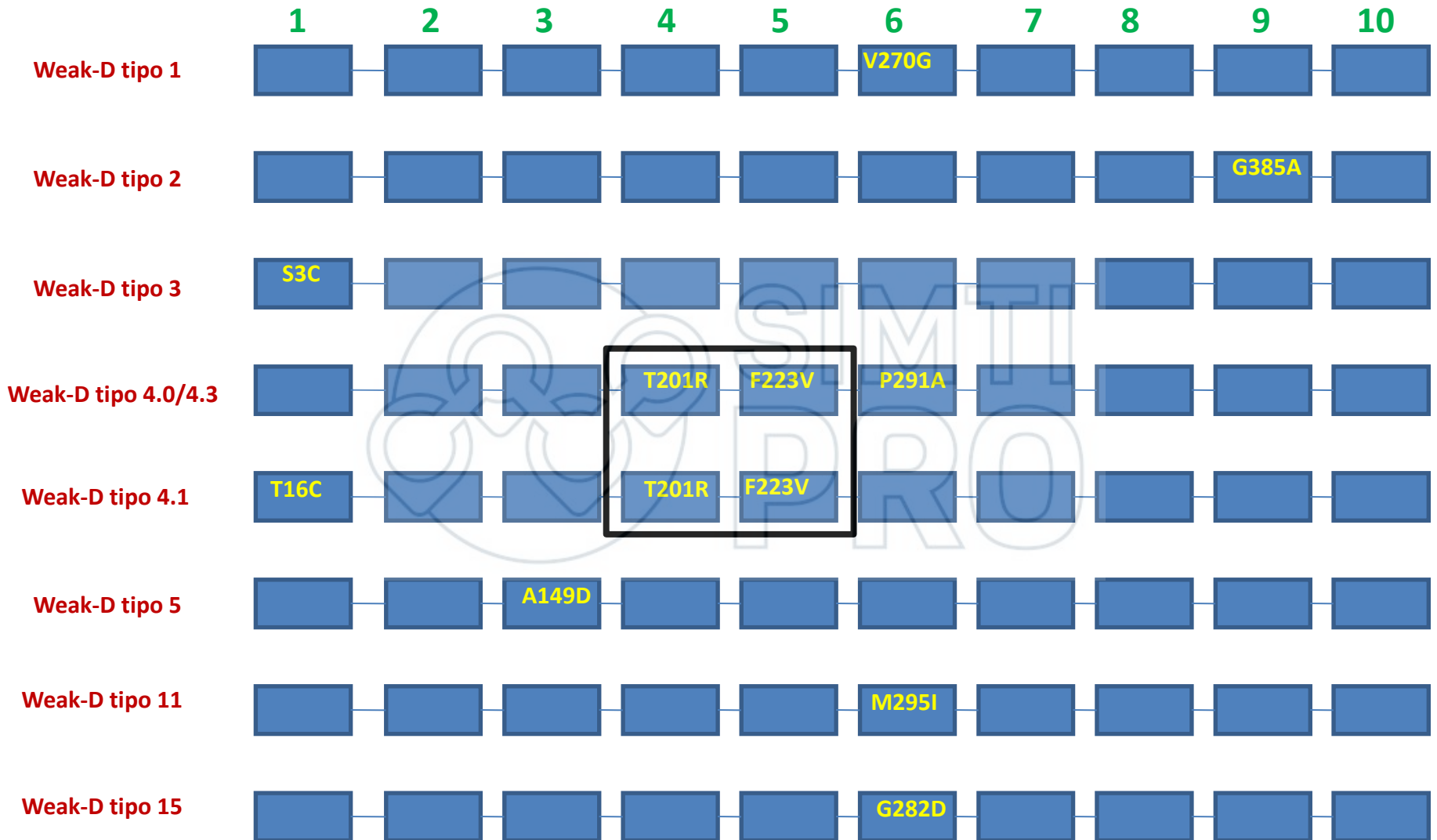
**Gli antigeni Rh derivano da due geni con omologia di sequenza, RHD ed RHCE, localizzati sul braccio corto del cromosoma 1 e costituiti da 10 esoni.**

# PARTIAL-D ON THE MEMBRANE

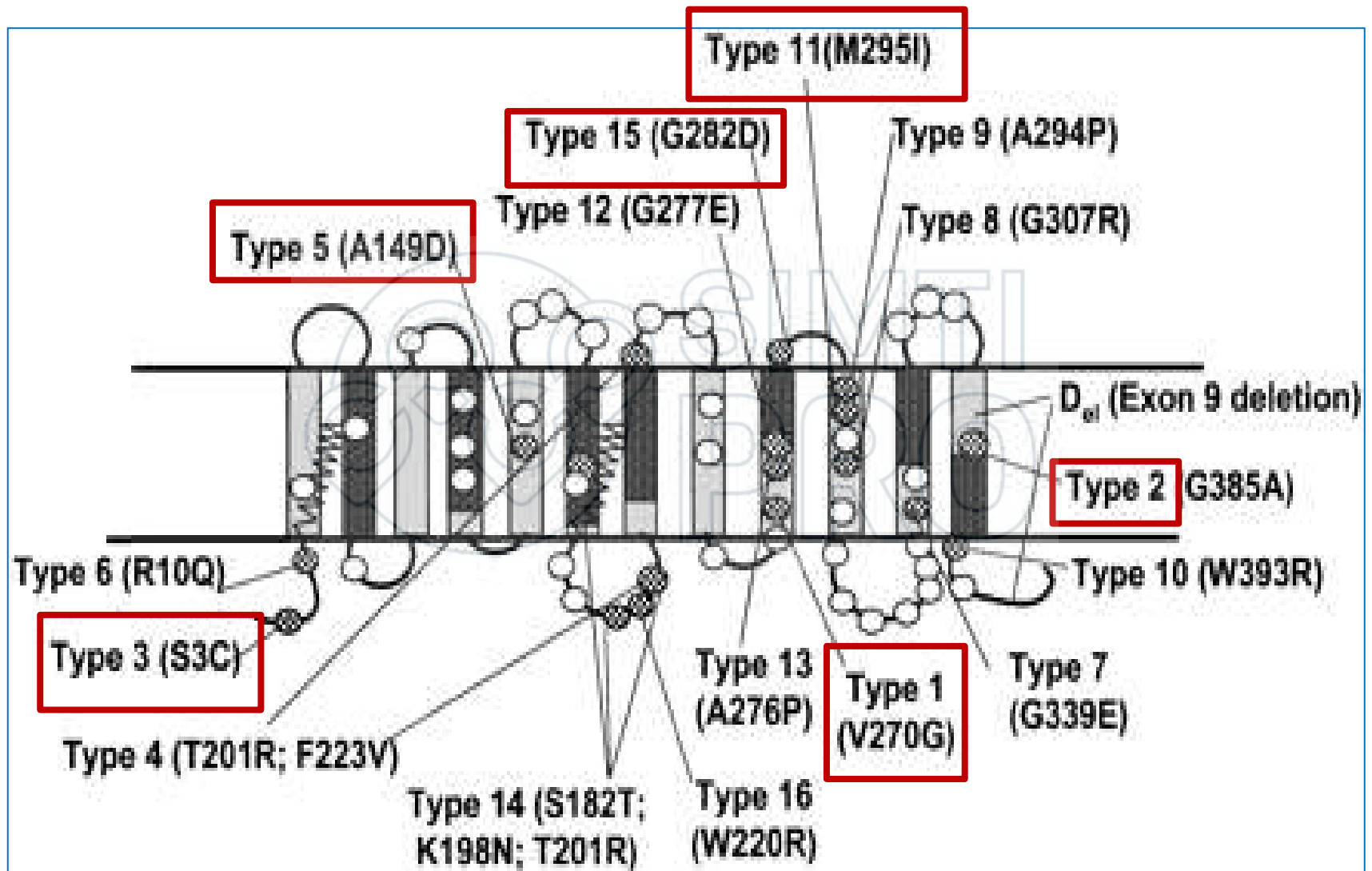


*M. Reid, 2008*

# Weak-D



# WEAK-D ON THE MEMBRANE



Ann Blood 2023;8:18 |  
<https://dx.doi.org/10.21037/aob-22-6>



Allele ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Phenotype	References
RHD*01	□	□	□	□	Ala	□	□	□	□	□	BARC-	NG_007494.1
RHD*DVI.1 (*06.01)	□	□	□	■	Pro	□	□	□	□	□	BARC-	83
RHD*DVI.2 (*06.02)	□	□	□	■	Ala	■	□	□	□	□	BARC+	10,83
RHD*DVI.3 (*06.03)	□	□	□	■	Ala	■	□	□	□	□	BARC+	86
RHD*DVI.3.02 (*06.03.02)	□	□	□	■	Ala	■	□	□	□	□	N/D	87
RHD*DVI.4 (*06.04)	□	□	□	■	Ala	□	□	□	□	□	BARC+	88

**Figure 4** DVI hybrid alleles and BARC (RH52) antigen expression. White box: RHD-specific exon; black box: RHCE-specific exon; white arrowhead: untemplated missense SNV; 1 to 10: RH exon numbering. In exon 5, codon 226 is either Ala or Pro. SNV, single nucleotide variant.

DAU3: 10.880 siti

DAU4: 1.909 siti

**DVII: 8.398 siti**

**DNB: 6.000 siti**

DVI tipo1 (cE): 1.050 siti

DVI tipo2 (Ce): 2.286 siti

DFR: 5.330 siti

D weak tipo 1: 1.285 siti

D weak tipo 2: 489 siti

D weak tipo 3: 1.932 siti

D weak tipo 4.0: 2.288

D weak tipo 4.1: 3.811 siti

D weak tipo 4.2: 1.650 siti

D weak tipo 5: 296 siti

**D weak tipo 11: 183 siti**

D weak tipo 15: 297 siti

Fenotipo RhD	N.Siti antigenici/GR
D Positivo	10.000 – 33.000
D variant	<100 – 10.000
D - -	75.000 – 200.000



## D-VARIANT: TIPIZZAZIONE SIEROLOGICA E DENSITA' ANTIGENICA

D-variant	Esoni	Associazione con fenotipo Rh	N. Siti Antigenici/ Emazia
D-weak tipo 2	9	cE	500
DVI tipo1	4,5	cE	300-1.000
DVI tipo2	4,5,6	Ce	1.600-2.900
DVII	2	Ce	3.600-8.400

# Varianti e Paesi

- DVI tipo IV
- D-weak tipo 2
- DEL
- D-weak tipo 15
- DNB
- DIV
- D-weak tipo 4.2
- D-weak tipo 1.1

Spagna

Portogallo

Asia

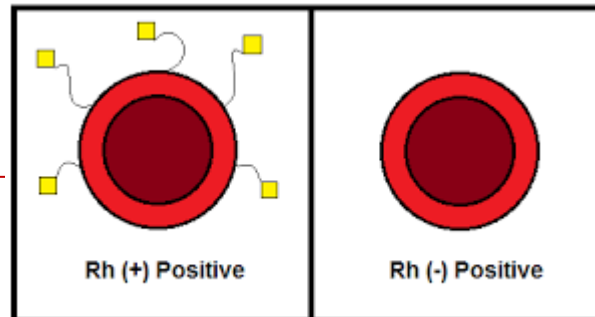
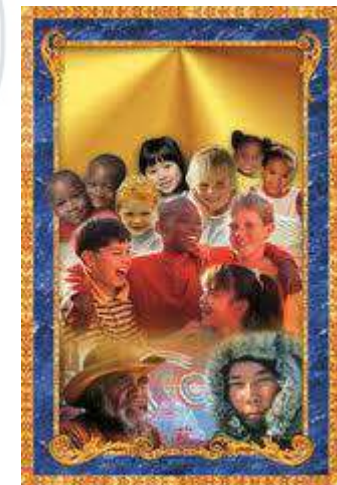
Cina

Nord Europa

Africa

Africa

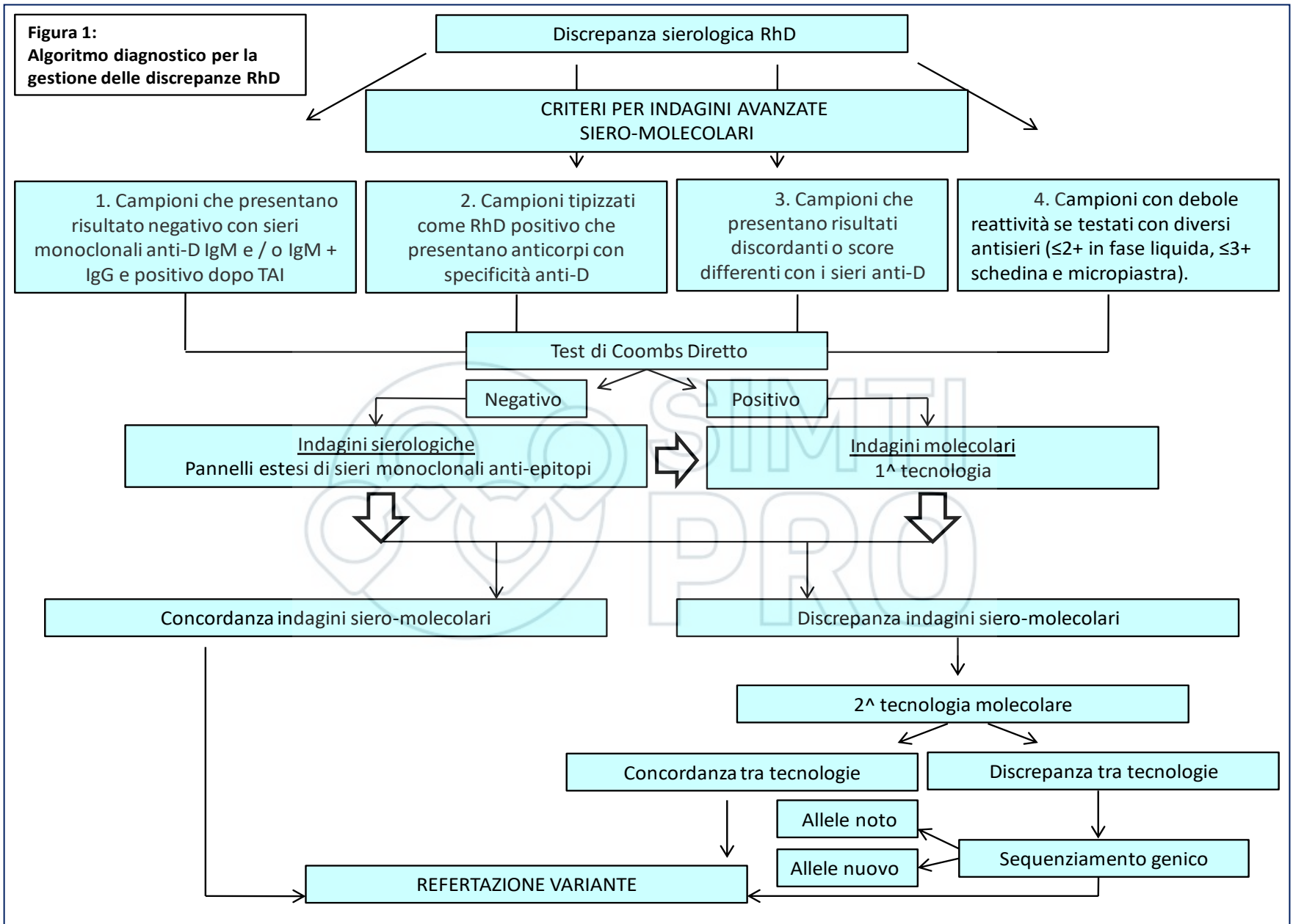
Germania



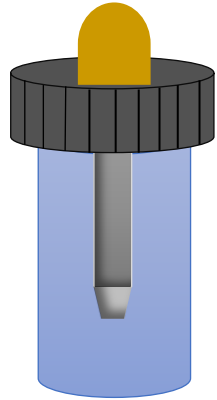
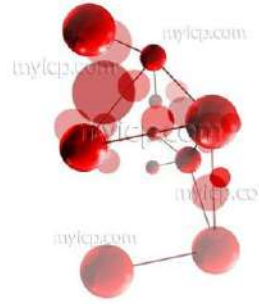
# Percentage of Rh phenotypes associated with D-variants identified

RHD VARIANTS	Phenotypes %				
	Ccee	CCee	CcEe	ccEe	ccee
Weak-D type 1	98,5	0,4	0,7	0,1	0,3
Weak-D type 2	4,3	0	2,6	93,1	0
Weak-D type 3	89,3	8,4	1,5	0,8	0
Weak-D type 4.0/4.1	10,6	0	0	0	89,4
Weak-D type 4.2	5,7	0	0	0	94,3
Weak-D type 5	0	2,8	2,8	94,4	0
Weak-D type 9	0	0	0	100	0
Weak-D type 11	93,3	6,7	0	0	0
Weak-D type 15	0	0	0	100	0
Weak-D type 18	100	0	0	0	0
DVa	80	10	0	0	10
DVI type 1	0	0	0	100	0
DVI type 2	100	0	0	0	0
DVI type 4	100	0	0	0	0
DVII	94,2	5,8	0	0	0
DFR	95,8	0	0	0	4,2
DNB	81,8	0	18,2	0	0
DAU	11,1	0	0	0	88,9
DΨ	0	0	0	0	100

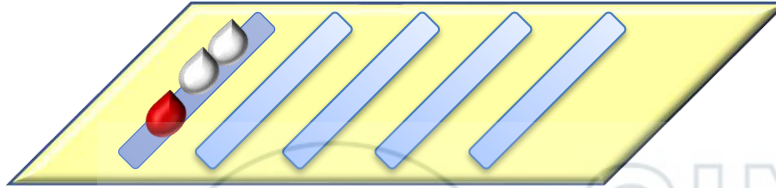
**Figura 1:**  
**Algoritmo diagnostico per la gestione delle discrepanze RhD**



# Slide Test o Test su vetrino per tipizzazione ABO/Rh



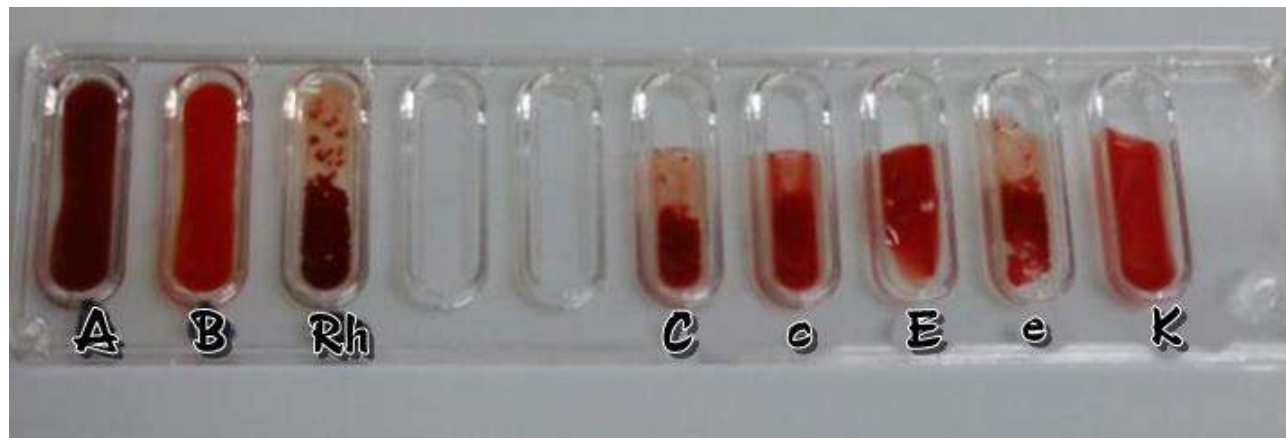
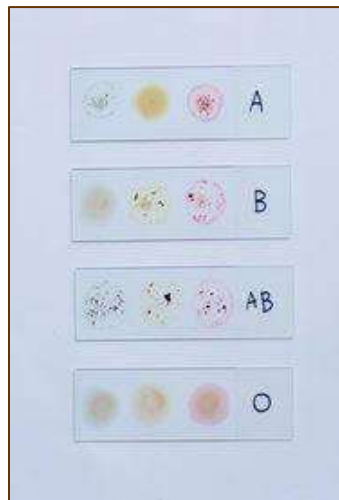
Agglutinoscopio da riscaldare per Rh



Sangue intero (1 goccia) + anti-siero anti-D (2 gocce)

Mescolare i reagenti e oscillare il vetrino per 2 minuti

Leggere e registrare le reazioni





# RHD genotyping to resolve weak and discrepant RhD patient phenotypes

Christina M. Barriteau<sup>1,2,3</sup> | Paul F. Lindholm<sup>2,4</sup> | Karyn Hartman<sup>5</sup> |  
Ricardo D. Sumugod<sup>4</sup> | Glenn Ramsey<sup>2,4</sup>

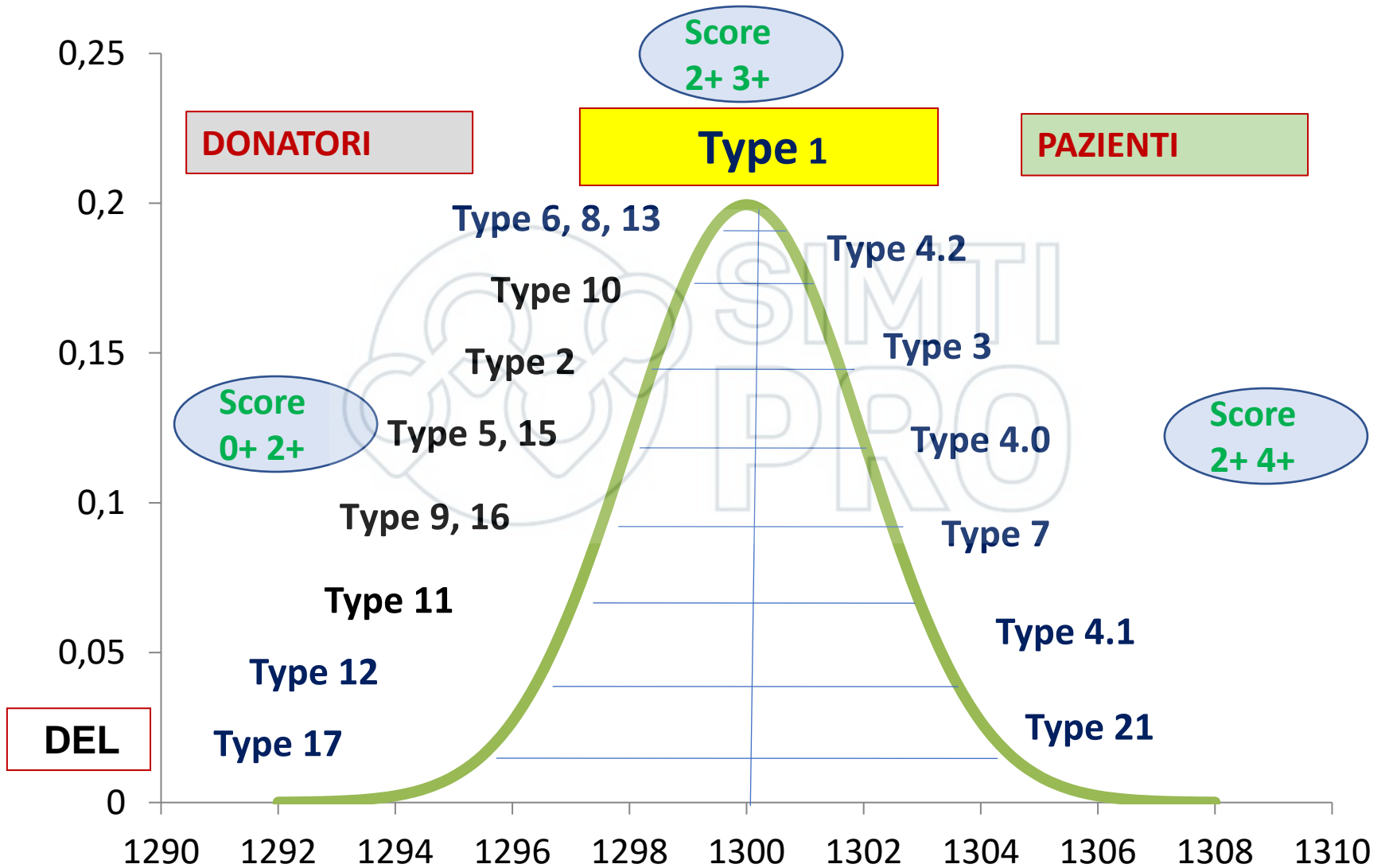
TABLE 2 Race/ethnicity and RHD variants

Race/ ethnicity	Weak D			Weak partial D Type 4.0	Partial D						No RHD	All	
	Type 1	Type 2	Type 3		DAR	DOL	DAU4	DNB	DIIIa	DIVa			NVD
White	25	2	21	8				1			14	2	73
Black				23	15	4	1		1	1	3		48
Hispanic			2	2	3	2			1		2		12
Asian											1		1
Native American											1		1
Unknown	1		1	1									3
Totals	26	2	24	34	18	6	1	1	2	1	21	2	138

Abbreviation: NVD, no variant detected.

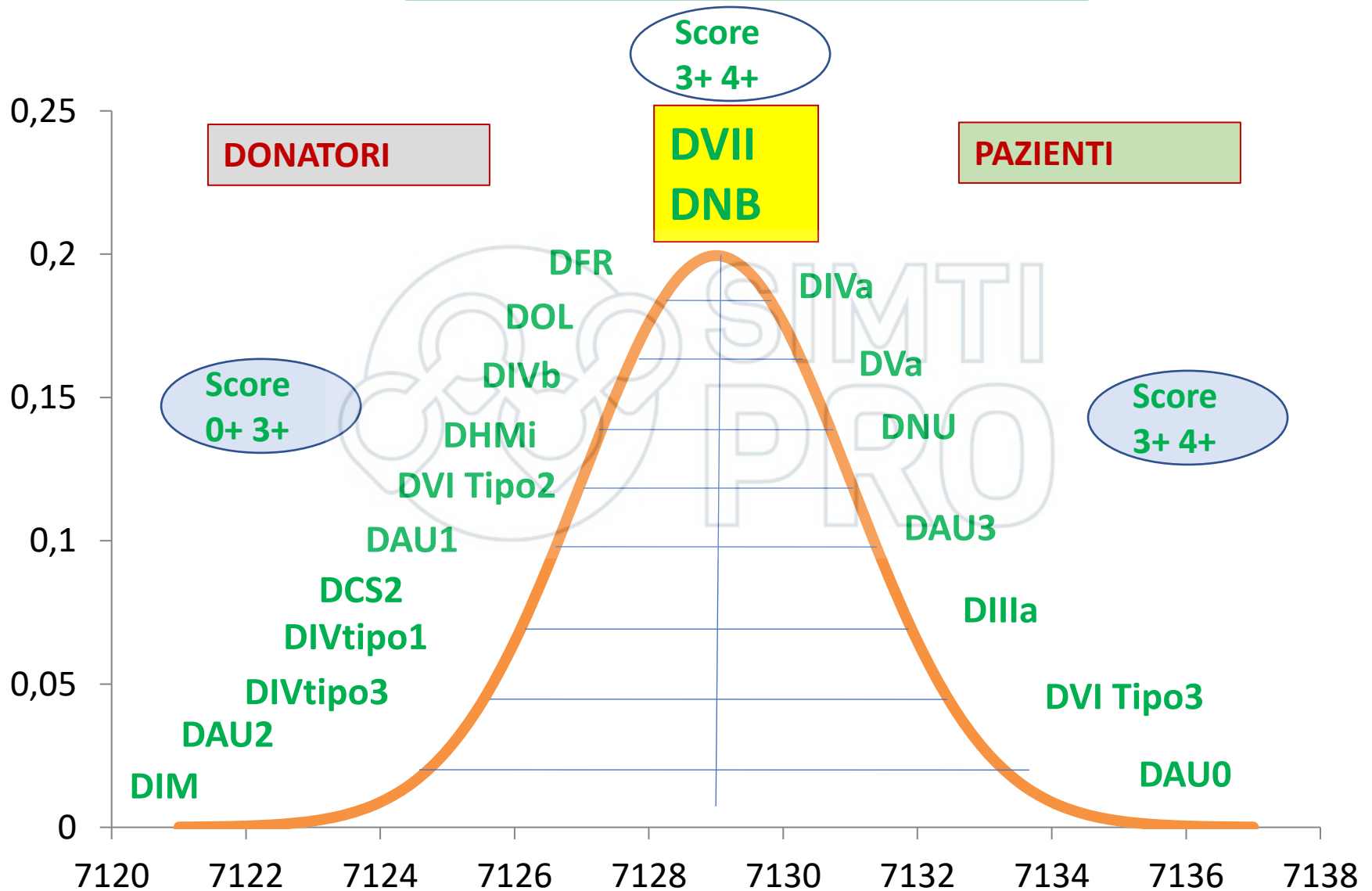
# Weak – D: Siti Antigenici

## Valore medio: 1300



# Partial – D: Siti Antigenici

## Valore medio: 7129



## TIPIZZAZIONE RhD IN GRAVIDANZA

4.1.3 Per la determinazione del tipo RhD devono essere utilizzati due diversi reagenti anti-D monoclonali che non devono riconoscere la variante D<sup>VI</sup> dell'antigene RhD<sup>32-33</sup>. La determinazione dell'antigene D *weak* non è raccomandata perché inutile e foriera di pericolose omissioni di IP in assenza di possibilità d'indagini approfondite non eseguibili in tutti i laboratori d'immunoematologia.

4.1.4 A tutte le donne in gravidanza di gruppo RhD negativo dovrebbe essere fornita idonea certificazione che riporti il gruppo RhD e l'indicazione all'IP con Ig anti-D.

### 4.2.2. Ambito ostetrico/prenatale (GdR 2B)

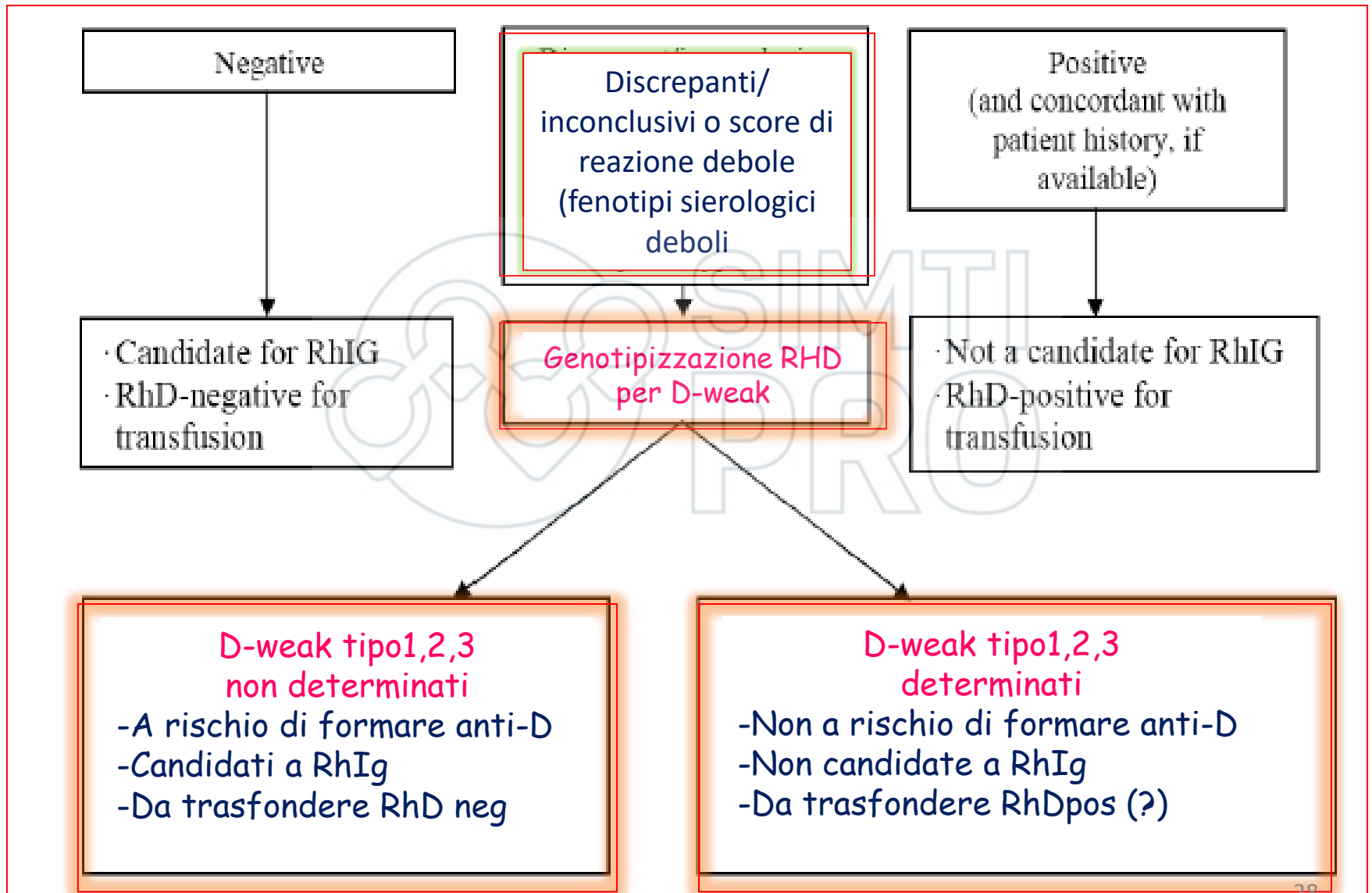
- Caratterizzazione delle varianti RhD nelle donne in gravidanza o con potenziale gravidico per la gestione appropriata dell'immunoprofilassi anti-D (IP)
- studio della zigosità *RHD* paterna in caso di alloimmunizzazione anti-D materna
- tipizzazione genomica *RH/KEL/HPA* fetale con metodi invasivi o da plasma materno per la definizione del rischio di MEFN (madre immunizzata) o per la gestione antenatale dell'IP (madre non immunizzata)
- definizione dei sistemi *HPA* materni e paterni in presenza di alloimmunizzazione piastrinica materno-fetale o sospetta PFNA, essendo la tipizzazione neonatale indicata solo in caso di assenza di uno o entrambi i genitori.

In particolare **dovrebbero** essere approfonditi in biologia molecolare tutti i casi di discrepanze o dubbi di tipizzazione in sierologia in donne in gravidanza o con potenziale gravidico, per l'appropriata somministrazione dell'IP, ovvero escludere dalla sua somministrazione le gravide che presentano le varianti D-weak tipo 1, 2 e 3 e somministrarla esclusivamente in caso di varianti a rischio di sensibilizzazione.



## It's time to phase in *RHD* genotyping for patients with a serologic weak D phenotype

*S. Gerald Sandler,<sup>1</sup> Willy A. Flegel,<sup>2</sup> Connie M. Westhoff,<sup>3</sup> Gregory A. Denomme,<sup>4</sup> Meghan Delaney,<sup>5</sup> Margaret A. Keller,<sup>6</sup> Susan T. Johnson,<sup>7</sup> Louis Katz,<sup>8</sup> John T. Queenan,<sup>9</sup> Ralph R. Vassallo,<sup>10</sup> and Clayton D. Simon<sup>11</sup>*



# Varianti e Alloimmunizzazione anti-D

Table I. Some D variants associated with production of alloanti-D

DII	DFL	DWI
DIII	DFR	Weak D type 1*
DIVa	DFV	Weak D type 2*
DIVb	DHAR	Weak D type 4
DV	DHMI	Weak D type 11
DVI	DMH	Weak D type 15
DVII	DMI	Weak D type 21
DAR	DNAK	Weak D type 57
DAU	DNB	DEL-5
DBT	DOL	DEL-ex 8 del

\*Controversial, see text.

G. Daniels, BJH 2013

The Rhesus Site: <http://www.uni-ulm.de/~wflegel/RH/>



**A proposal for a rational transfusion strategy in patients of European and North African descent with weak D type 4.0 and 4.1 phenotypes**

Willy A. Flegel<sup>1,2</sup>, Thierry Peyrard<sup>1</sup>, Jacques Chiaroni<sup>1,3</sup>, Christophe Tournamille<sup>4,5</sup>, Deborah Jamer<sup>6</sup>, France Pirenne<sup>6,7</sup>

**Experience with RHD\*weak D type 4.0 in the USA**

Connie M. Westhoff<sup>8</sup>, Sandra Nance<sup>8</sup>, Christine Lomas-Francis<sup>8</sup>, Margaret Keller<sup>8</sup>, Stella T. Chou<sup>8</sup>

**It's time to phase out "serologic weak D phenotype" and resolve D types with RHD genotyping including weak D type 4**

Willy A. Flegel<sup>1,2</sup>, Gregory A. Denomme<sup>3</sup>, John T. Queenan<sup>4</sup>, Susan T. Johnson<sup>5</sup>, Margaret A. Keller<sup>6</sup>, Connie M. Westhoff<sup>8,7</sup>, Louis M. Katz<sup>9</sup>, Meghan Delaney<sup>3</sup>, Ralph R. Vassallo<sup>10</sup>, Clayton D. Simon<sup>11</sup> and S. Gerold Sandler<sup>1</sup>

**TABLE 1. Guidance for managing transfusion or RhIG administration in individuals with a serologic weak D phenotype and the associated RHD genotype (alleles)\***

Traditional designation <sup>26</sup>	Typical reactivity by immediate spin <sup>†</sup>	Includes	ISBT allele designation <sup>33</sup>	SNV (amino acid substitution)	Manage as D type
Weak D type 1	0 to 2+	Weak D type 1.0 <sup>26</sup>	RHD*01W.1	c.809T>G (p.Val270Gly)	D+
		Weak D type 1.1 <sup>30</sup>	RHD*01W.1.1	c.809T>G (p.Val270Gly) c.52C>G (p.Leu18Val)	
		Weak D type 1.2 <sup>7</sup>	RHD*01W.1.2	c.809T>G (p.Val270Gly) c.712G>A (p.Val238Met)	
Weak D type 2	0 to 1+	Weak D type 2.0 <sup>26</sup>	RHD*01W.2	c.1154G>C (p.Gly385Ala)	D+
		Weak D type 2.1 <sup>32</sup>	RHD*01W.2.1	c.1154G>C (p.Gly385Ala) c.301T>A (p.Phe101Ile)	
		Weak D type 2.2 <sup>7</sup>	RHD*01W.2.2	c.1154G>C (p.Gly385Ala) c.916G>A (p.Val306Ile) c.932A>G (p.Tyr311Cys)	
Weak D type 3	0 to 2+	Weak D type 3.0 <sup>26</sup>	RHD*01W.3	c.8C>G (p.Ser3Cys)	D+
		Weak D type 3.1 <sup>7</sup>	RHD*01W.3.1	c.178A>C (p.Ile60Leu) c.602C>G (p.Thr201Arg)	
Weak D type 4.0	± to 2+ <sup>‡</sup>	Weak D type 4.0.0 <sup>28</sup>	RHD*09.03.01	c.667T>G (p.Phe223Val) c.819G>A (p.Ala273Ala)	D+ <sup>‡</sup>
		Weak D type 4.0.1 <sup>32</sup>	RHD*09.03	c.602C>G (p.Thr201Arg) c.667T>G (p.Phe223Val)	
Weak D type 4.1	± to 3+	No known subtype <sup>29</sup>	RHD*09.04	c.602C>G (p.Thr201Arg) c.667T>G (p.Phe223Val) c.48G>C (p.Trp16Cys) c.819G>A (p.Ala273Ala)	D+

\* For the more than 150 other known weak D alleles, typically associated with a serologic weak D phenotype,<sup>32,33</sup> not listed in this tabulation, the risk for anti-D is often unknown, but no clinically significant hemolytic disease of the fetus and newborn or transfusion reaction have been reported.

† Strength of reactivity<sup>34</sup> is variable and depends on technical details, such as test method, reagent, and RBC condition. Also, the reactivity is enhanced in gel matrix tests.

‡ D- transfusion and RhIG may be considered during pregnancy in an abundance of caution (see text).<sup>31</sup>

SNV = single-nucleotide variation.



### 3.6 Tipizzazioni particolari

#### 3.6.1 DEL

Il fenotipo DEL rappresenta un'espressione molto debole dell'antigene RhD, generalmente non rilevato con le metodiche sierologiche di routine ed evidenziabile sierologicamente solo con tecniche di assorbimento ed eluizione. Gli individui con tale fenotipo possono essere erroneamente tipizzati come RhD negativi ed essere causa di alloimmunizzazione qualora le unità donate siano trasfuse ad individui RhD negativi. Pertanto è recentemente emersa in letteratura l'importanza di tipizzare in biologia molecolare, mediante test in singolo o pooling, i donatori RhD negativi con fenotipo RhC+ o RhE+ per rilevare o escludere la variante DEL.



Si suggerisce di selezionare per la tipizzazione in biologia molecolare i donatori RhD negativi con fenotipo RhC+ o RhE+, per escludere la presenza della variante DEL.



# DEL

Willy Albert Flegel<sup>1</sup>, Franz Friedrich Wagner<sup>2</sup>

Blood Transfus. 2020; 48: 375–61 | DOI 10.2451/2020.0296-19

## ***RHD* genotyping of serologic RhD-negative blood donors in a hospital-based blood donor center**

2422 TRANSFUSION Volume 58, July 2018

## **Evaluation of the applicability and effectiveness of a molecular strategy for identifying weak D and DEL phenotype among D- blood donors of mixed origin exhibiting high frequency of *RHD*\* $\Psi$**

Characterization of *RHD* alleles present in serologically *RHD*-negative donors determined by a sensitive microplate technique

**Vox Sanguinis (2019) 114, 869–875**

# Tipizzazione antigene D neg: potenziali discrepanze

- Aplotipo dCe(r'): in *trans* con D (effetto Ceppellini) e D-weak tipo 1
- Varianti D-weak: singola sostituzione aminoacidica (SNP) → D-weak tipo1, tipo2, tipo5, tipo38
- Varianti D-partial: conversione genica → DVI tipo 1,2,3,4 – DFR o SNP → D-weak tipo15
- DEL: tecniche di adsorbimento-eluzione (D-weak tipo11)
- RHD-delezione o alleli RHD non funzionali; Chimera D-/D+

Definizione D-weak sierologici

Utilizzare Rh Control e due sieri anti-D

**cloni**

**DVI- IgM:** RUM-1, MS201

**DVI+ IgM:** ESD1M

**DVI+ IgG:** BS221, MS26

Un fenotipo D-weak è definito in sierologia da un'agglutinazione  $\leq 2$  o

da un test negativo in agglutinazione diretta o

da un'agglutinazione moderata o forte dopo test all'antiglobulina (metodo sensibile)

**E' raccomandata la tipizzazione molecolare**

G.Daniels, BJH 2013  
FF Wagner, TMH 2013  
SG Sandler, Transfusion 2015



# RHD PCR of D-Negative Blood Donors

Franz F. Wagner

Transfus Med Hemother 2013;40:172-181

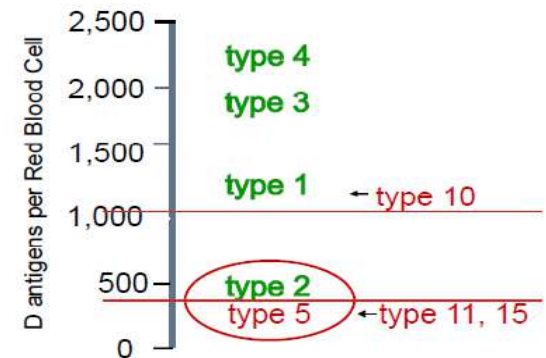
Allele (Trivial name)	Structure	Haplotype	Mechanism	Phenotype	Distribution*	References	Comments
<i>RHD</i> (T201R, F223V, P291R) (weak D type 4.3)	<i>RHD</i> (602C>G,667T >G,819G >A,872C>G)	cDe	MIS	DEL	R (Austria, Germany)	[39]	the DEL phenotype is probably caused by the P291R substitution
<i>RHD</i> (M295I)	<i>RHD</i> (885G>T)	CDe	MIS	DEL / weak D	R (Germany)	[8]	borderline DEL / weak D. The same mutation in a cDe haplotype causes the weak D type 11 phenotype.
<i>RHD</i> (IVS8-31 T>C)	<i>RHD</i> (IVS8-31 T>C)	CDe	SPL	D-negative / DEL / weak D	R (Germany)	[35]	
<i>RHD</i> (Y401X)	<i>RHD</i> (1203T>A)	cDE	STOP near 3' end	DEL D-negative	R	[23]	initially described as D-negative, reported as DEL in another study [28]
<i>RHD</i> (D404H)	<i>RHD</i> (1210G>C)	cDE	MIS	DEL	S (Portugal)	[X114749]	
<i>RHD</i> (W408R)	<i>RHD</i> (1222T>C)	CDe	MIS	DEL	S (Korea)	[40]	
<i>RHD</i> (K409K)	<i>RHD</i> (1227G>A)	CDe	SPL	DEL	Most frequent DEL in Asia [26]	[8]	this allele has initially been misinterpreted as <i>RHD</i> (delEx9)
<i>RHD</i> (X418L)	<i>RHD</i> (1252ins T)	CDe	loss of STOP	DEL	R (Austria, Germany)	[23]	
<i>RHD</i> - <i>RHCE</i> (2-5)- <i>RHD</i>	<i>RHD</i> - <i>RHCE</i> (2-5)- <i>RHD</i>	CDe?	hybrid allele	Partial D, DEL	S (China)	[33]	the predicted structure is similar to DVI type IV, a partial D frequent in Spain [41]. The reason for the different phenotype is unknown.

**Frequenza DEL**  
1:350-1:2.000 Europa  
1:5 Asia

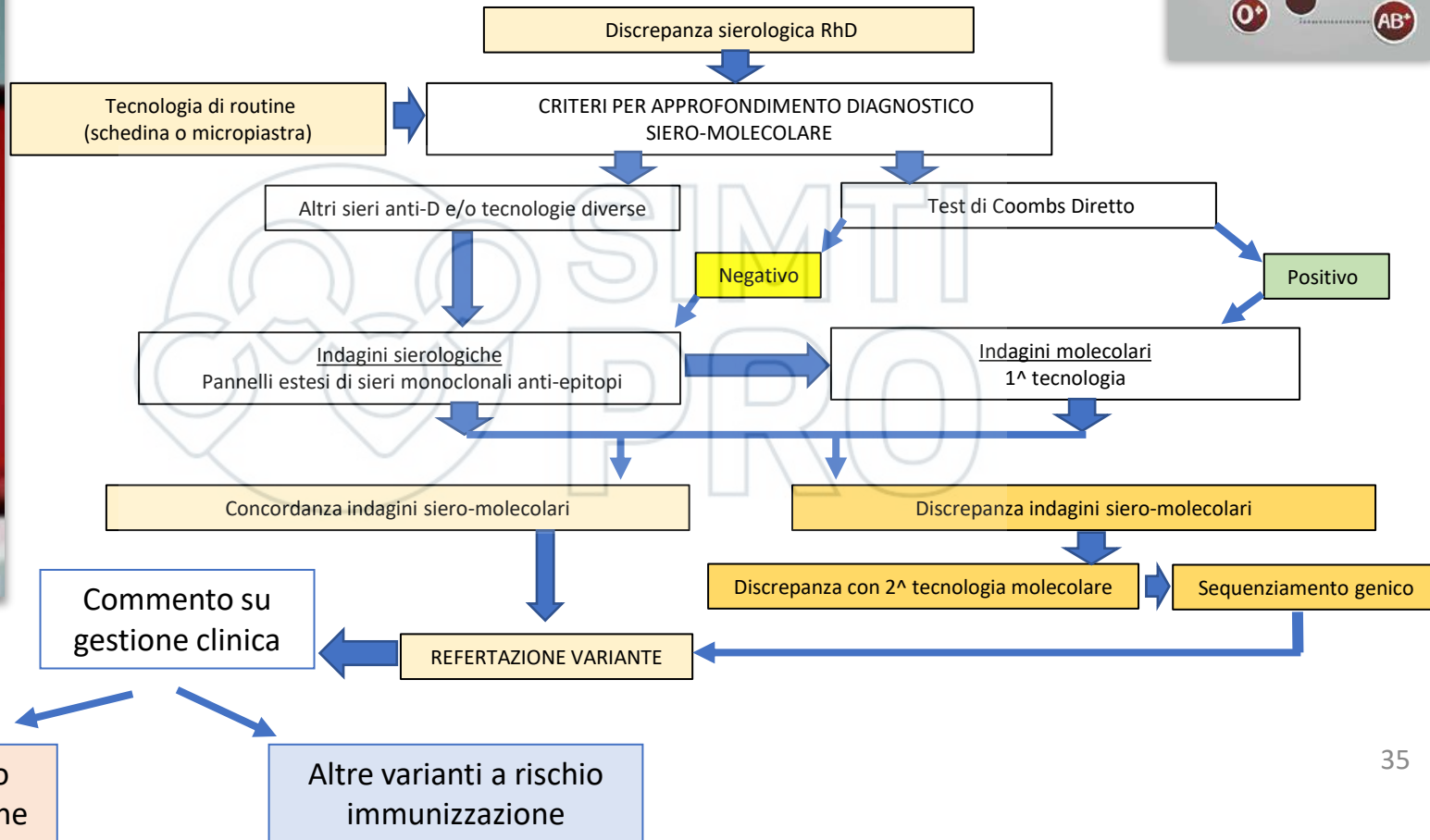
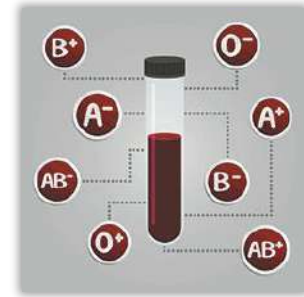
**Ccdee 1:51**  
**ccdEe 1:344**  
**CcdEe 1:67**  
**ccdee 1:43.053**

**Test D-weak (in fase solida)**

**Immunizzazione con unità di sangue D-/w**  
D-weak tipo 2 con 450 antigeni/cellula  
D-weak tipo 1 /dCe in trans con 357 antigeni/cellula  
D-weak tipo 26 con 70 antigeni/cellula  
DEL con 36 antigeni/cellula



# ALGORITMO PER LA GESTIONE DELLE DISCREPANZE RHD





# DEBOLE ESPRESSIONE ANTIGENI Rh

## Frequency of antigens



**D:** 85% Caucasians, 92% Blacks, 99% Asians  
**C:** 68% Caucasians, 27% Blacks, 93% Asians  
**E:** 29% Caucasians, 22% Blacks, 39% Asians  
**c:** 80% Caucasians, 96% Blacks, 47% Asians  
**e:** 98% Caucasians, 98% Blacks, 96% Asians

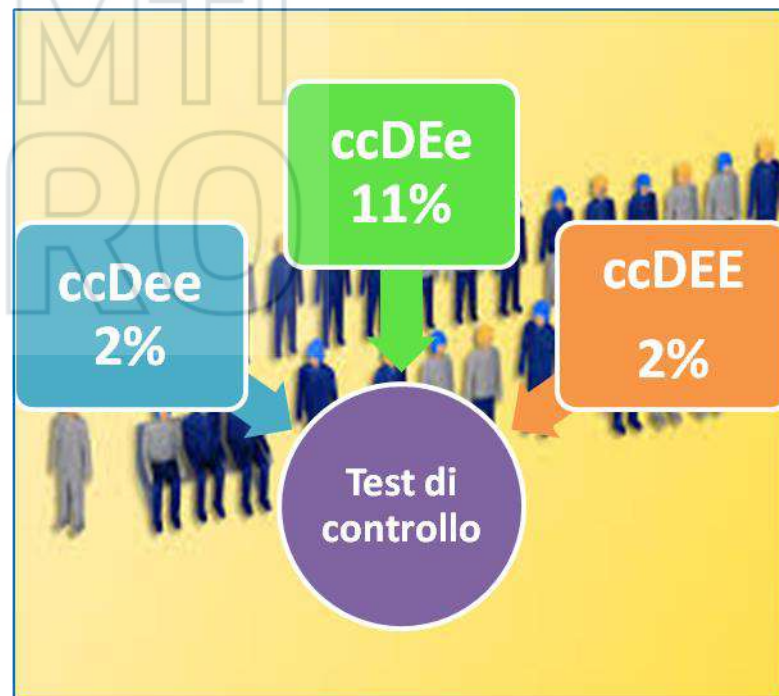
## Cause alterata espressione:

- Aplotipi DCE, DcE (C, E)
- Mutazioni, geni ibridi (C, E, c, e)



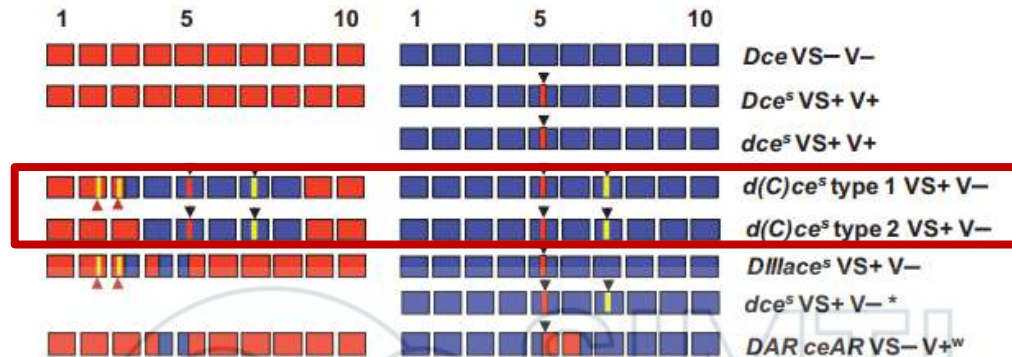
31 Mar 2022

004 RHCE Alleles



*G. Daniels, 2013*

# PARTIAL C



**Figure 5.9** Representation of the 10 exons of *RHD* (red boxes) and *RHCE* (blue boxes) in *VS+* and/or *V+* phenotypes. ▼ Codons for Val245 in exon 5 and Cys336 in exon 7. ▲ Codons for Phe62 (exon 2) and Val137 (exon 3) characteristic of *RHD\*DIIIa*. Yellow lines, untemplated amino acid substitutions. \* Genotype not confirmed by transcript analysis.

## d(C)ces haplotype that is relatively common in Africans

Has exons 1, 2, and the 5' end of exon 3 derived from *RHD*, and so encodes Trp16 and Ser103 from *RHD*, but Thr152 and the amino acids of the third extracellular loop from *RHCE*. *RHD* - *CE* - *D* s produces weak partial C

The haplotype *d(C)ces* (previously known as *r' s*) produces *c*, *e s*, *ce (f)*, a weak partial C. **Many individuals with *d(C)ce s* phenotype have produced alloanti-C.**

**TIPIZZAZIONE MOLECOLARE GENI RH/RHCE IN EMOGLOBINOPATICI**



**Standard per i Laboratori  
di Immunoematologia di  
Riferimento (LIR)  
e di Biologia Molecolare (LBM)**

1<sup>a</sup> Edizione - 2021

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**