

# Rh-Null Typ („Goldenes“ Blut)



---

## Fallbericht

- 29-jähriger Patient A. K., M. (Syrischer Abstammung)
- Aufnahme in der Klinik mit einer Anämie unklarer Genese
- im weiteren Verlauf: transfusionspflichtige Anämie auf dem Boden eines fieberhaften Infektes
- dringende Bluttransfusion erforderlich
- folgende Labordiagnostik wurde vorgenommen:

### serologisch:

Rh-Formel lässt sich serologisch nicht bestimmen, Rh-Merkmale **alle negativ!**



Validierung - Benutzer Vasilev

Prüfung / Probanddaten: [REDACTED]

Probe: 1552401970101  
Manual workplace 1:  
BG: AB0/D + DAT (DiaClon) (5049)

Testzeit: 17.07.2024 11:06  
**Änderungsprotokoll**

Untersucht: Sismarev  
Zweitabgelesen: Sismarev  
Validiert von:

Ctl  
50492.39.30/25.02/311822  
Kommentar:

**Aktuelle Resultate** **Antikörper-Panels**

1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Anti-A	Anti-B	Anti-D VI-	Anti-D VI-	CTL	DAT	Anti-C	Anti-c	Anti-E	Anti-e	Anti-K	CTL
****	****	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Resultat**

**AB AKS positiv EK negativ DAT negativ**

ABO:  AKS:  Bekannte Antikörper (Text):

Phänotyp:   DAT:

Rhesus-D:  Eigenkontr.:  Weitere Antigene und Antikörper:

Kell:

**Details...**



Validierung - Benutzer Vasilev

Patient / Probanden:

Probe: 1552401970101  
Manual workplace 1:  
Rh- untergruppe II: C,c,E,e,K,Cl  
(DiaClon) (3071)

Testzeit: 17.07.2024 11:07  
**Änderungsprotokoll**

Untersucht: Sismarev  
Zweitabgelesen: Sismarev  
Validiert von:

Anti-C  
50710.68.01/25.02/104050  
Kommentar: 3

✓ Aktuelle Resultate    ✓ Antikörper-Panel

✓ 1	✓ 2	✓ 3	✓ 4	✓ 5	✓ 6	✓ 7	✓ 8	✓ 9	✓ 10
Anti-C	Anti-D	Anti-E	Anti-e	Anti-K	Cl	A1	A2	B	O
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Resultat

**AB AKS positiv EK negativ DAT negativ**

ABO: AB    AKS: AKS positiv    Bekannte Antikörper:

Phänotyp: nicht bestimmt    nicht bestimmt    DAT: DAT negativ

Rhesus-D: nicht bestimmt    Eigenkontroll: EK negativ    Weitere Antigene:

Kell: nicht bestimmt

**Details...**

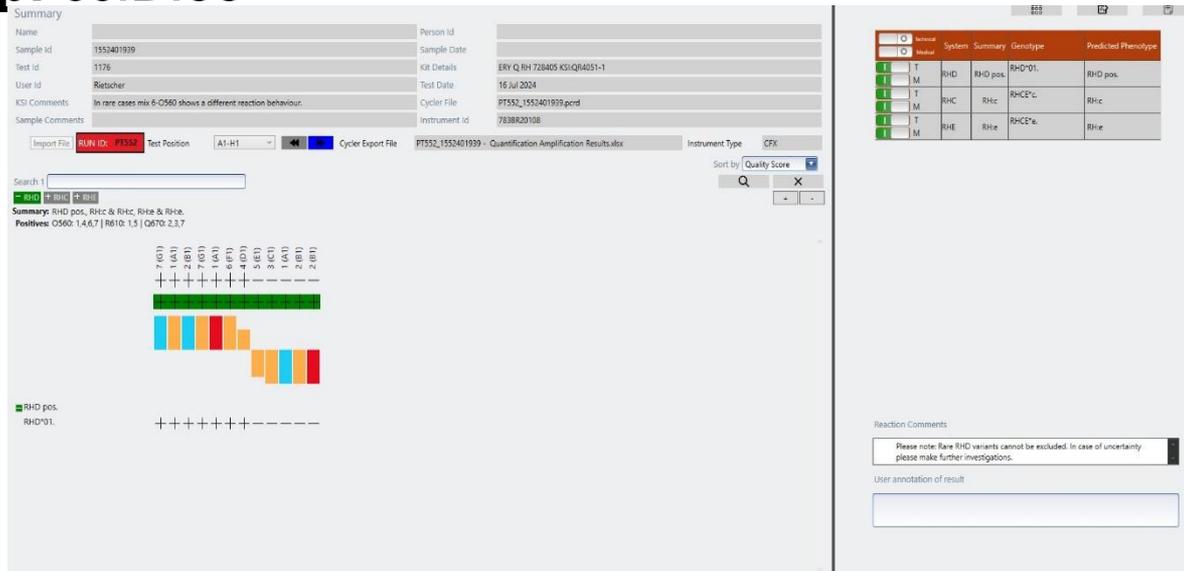


## Procedere: molekularbiologische Abklärung erforderlich

molekularbiologisch: Ansatz mittels qPCR (Real-Time PCR)

Ergebnis: die genetische Veranlagung für die Rh-Merkmale „c“, „D“ und „e“ wurde nachgewiesen.

Phänotyp: cc.D.ee



## Was bedeutet Blutgruppe Rh-Null eigentlich?

- die **seltenste Blutgruppe** der Welt (ca. **50** Personen weltweit)
- **autosomal-rezessive** genetische Störung
- in der Regel in „**engen**“ Familienkreisen („begrenzter“ Genpool)
- **fehlende** (mittlerweile **ca. 61**) **Rh-Antigene** auf der Oberfläche der Erythrozyten
- 1961 erstmals entdeckt (Australische Aborigene Frau)

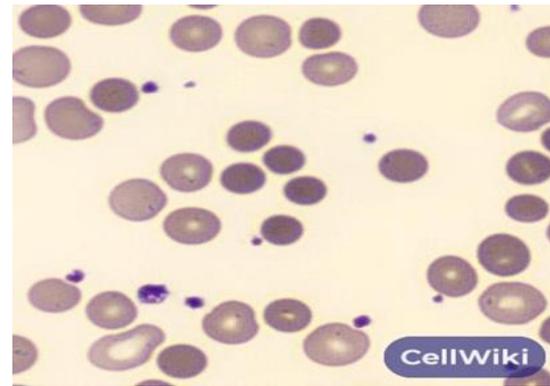
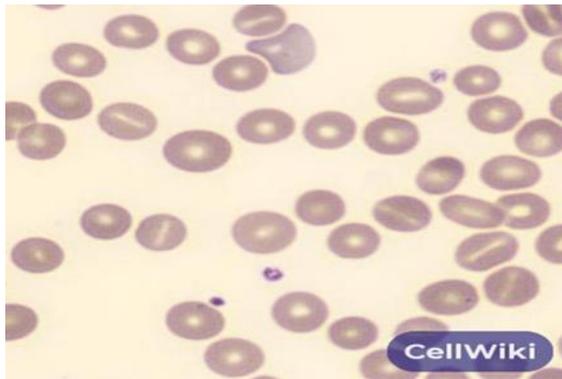


- Rh-Null Träger → **universale** Blutspender
- Blutspender mit der Blutgruppe Rh-Null (**weltweit** nur wenige aktive **Spender**)
- Blutversorgung von Rh-Null Patienten
- Rh-Null - die wertvollste Blutgruppe der Welt → „goldenes“ Blut.



## Merkmale der Rh-Null Erkrankung:

- ✓ chronische hämolytische Anämie
- ✓ veränderte Erythrozytenmorphologie (z. B. Stomatozytose; Sphärozytose)
- ✓ unterschiedliche Abnormalitäten der Zellmembran (z.B. geminderte Widerstandsfähigkeit)



## Was machen wir, wenn eine Bluttransfusion unumgänglich wird?

- Bluttransfusionen mit normalen Rh-Merkmalen: Führen zur Immunisierung → **Nur im Notfall!**
- Während Rh-Null BG-Träger ein Universal-Spender sind („Goldenes“ Blut), dürfen sie selbst prinzipiell nur von Rh-Null Spendern Blut transfundiert bekommen.
- Für eine patientengerechte Bluttransfusion gibt es 2 Möglichkeiten:
  - Untersuchung von eventuell vorhandenen Familienangehörigen
  - Zentrale Blutbank für seltene Blutgruppen (z.B. ITM ULM)



---

## Therapie durch allogene Stammzelltransplantation:

- bietet theoretisch die Möglichkeit, Patienten mit der Rh-Null-Blutgruppe zu „heilen“
- ist ein komplexer Prozess mit potenziellen Risiken und sollte sorgfältig abgewogen werden



# Stammbaum zum Patienten A.-K.,M.

## Familientypisierung- Stammbaum zum Patienten:

geb. am 01.01.1995

**Mutter: Name:** [redacted] **BG ser** B \*B.01  
 geb.:... \*20.01.1969 **BG m** ccddee ccddee  
**RhDs** RhDm

**A1** \*A1.01  
**O** \*O.01.02

**Vater: Name:** [redacted]  
 geb.:.....  
 Blutgruppe hergeleitet

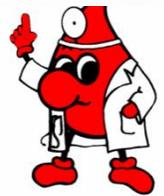
## Patient und Geschwister

**Geschwister:** Name: [redacted] geb.: ... \*21.08.1988  
**Geschwister:** Name: [redacted] geb.: ... \*01.01.1990

**Patient:** [redacted] geb.: ..... 01.01.1995

**Geschwister:** Name: [redacted] geb.: ..01.01.2001  
**Geschwister:** Name: ..... geb.: .....

BG s BG m RhD s RhDm	A1 *A1.01 Rh-Null ccDee	B *B.01	BG s BG m RhD s RhD m	O *O.01.02 Rh-Null CcDee	B *B.01	BG s BG m RhD s RhD m	A Rh-Null ccDee	B	BG s BG m RhD s RhD m	A1 *A1.01 Rh-Null ccDee	B *B.01	[ ]	[ ]
-------------------------------	----------------------------------	------------	--------------------------------	-----------------------------------	------------	--------------------------------	-----------------------	---	--------------------------------	----------------------------------	------------	-----	-----



---

## Was sollte man noch über Rh-Null wissen?

Rh-Null Phänotyp wird in **2 Typen** unterteilt, die auf unterschiedlichen genetischen Mechanismen beruhen:

### 1. Amorpher Typ (20%)

- Vollständiges Fehlen aller Rh-Antigene (D, C, c, E, e) auf der Erythrozytenoberfläche aufgrund von Mutationen im Rh-Genlocus

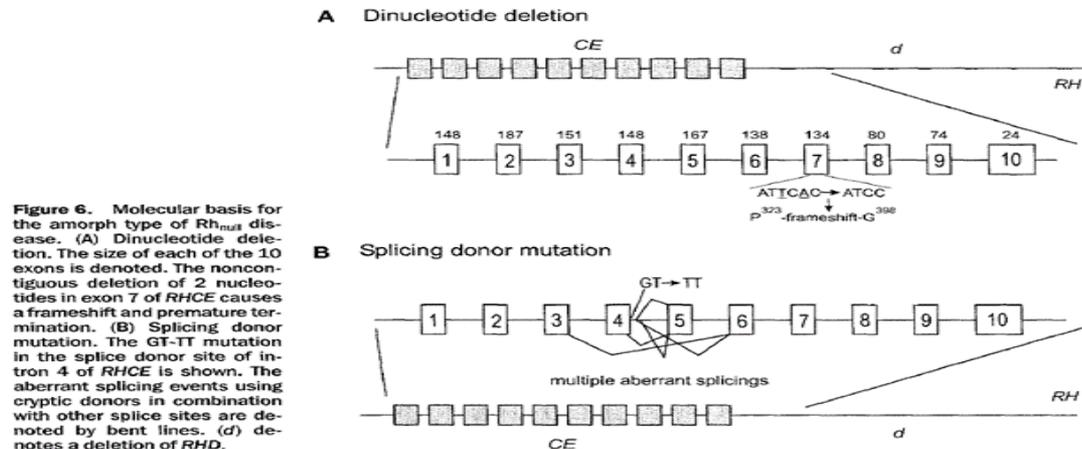
### 2. Regulatorischer Typ (80%)

- Mutationen in den regulatorischen Regionen des RHAG (Defekte des Rh-assoziierten Glykoproteins)



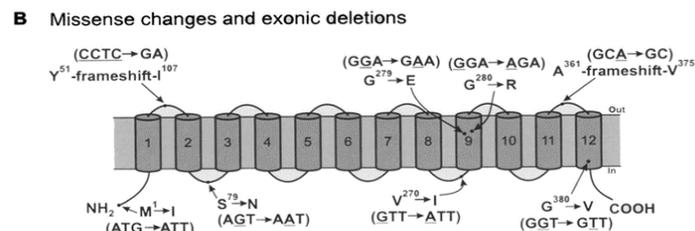
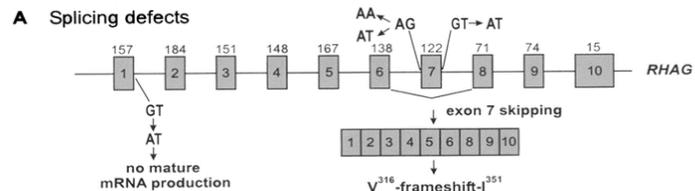
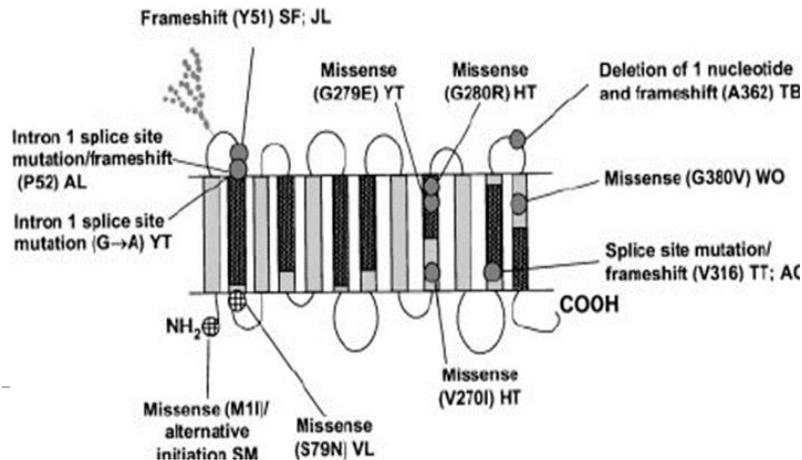
## Amorpher Typ:

- inaktive oder nicht funktionsfähige Gene der Rh-Antigene
- unterschiedliche Regionen im **RHCE-Gen** (Rh30) betroffen in Verbindung mit defektem **RhD-Gen**.
- Entstehen verkürzter Proteine
- reduzierte Konzentration des **RHAG-Proteins**(Rh50) und **CD47** in Erythrozyten



## Regulatorischer Typ:

- beeinträchtigte Expression der Rh-Antigene auf der Erythrozytenoberfläche bei intakten Rh-Genen
- homozygote Mutation im **RHAG**-Gen (kodiert das Rh50-Glykoprotein)
- mutationsbedingte vorzeitige oder spätere Terminierung der Translation bzw. Einbau einer anderen Aminosäure in das Protein



## CD47-Rezeptor

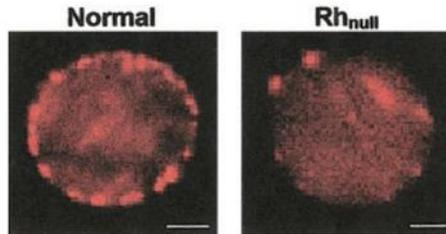


Figure 1. Equatorial sections of normal and  $Rh_{null}$  erythrocytes labeled for CD47 with phycoerythrin-tagged monoclonal antibody BRIC126 (PhE-BRIC126). Spots on the membrane of these osmotically sphered cells are the result of both the size and the intensity of the antibody probe and the production of clusters of cross-linked CD47.  $Rh_{null}$  cells labeled with the same concentration of probe clearly exhibit a lower overall fluorescence intensity as well as a decrease in the number of clusters on the cell. The bar in each image represents 2  $\mu m$ .

- weist bei Rh-Null Patienten meistens einen Defekt auf
- Folge: verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten
- noch als „Don't Eat Me“-Signal bekannt, ist ein Protein, das auf der Oberfläche vieler Zelltypen vorkommt.



## Rh30 und Rh50

- das **Rh50-Glykoprotein (RHAG)** und die **Rh30 Polypeptide** (z.B. **RhD** und **RhCE**) gehören zu den wichtigsten Proteine der Rh-Proteinfamilie
- als integrale Membranproteine sehr eng miteinander verwandt
- agieren als Träger der Rh-Blutgruppenantigene
- haben nahezu identische Genstruktur
- bilden einen Komplex, der für die Integrität der Erythrozytenmembran unerlässlich ist
- das Fehlen dieser Proteine kann den Zusammenbau oder den Transport des Rh-Membrankomplexes zur Oberfläche der Erythrozyten verhindern





## Molekularbiologische Blutgruppenuntersuchung

### Familien Untersuchung

Name, Vorname, Geb.-Dat.

**Anforderung: 25200873, Fo 25/005; 25200874, Fo25/040; 25200875, Fo25/0041; 25200876, Fo25/042; 25200877, Fo02/043**

Untersuchungsmaterial Eingang: 13.01.2025

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Sie berichteten über einen Rh<sub>null</sub>-Phänotyp bei mehreren Probanden und schickten uns von diesen DNA-Proben.

Sie schickten uns zusätzlich von der Mutter dieser Probanden, die selbst einen unauffälligen Rh-Phänotyp zeigt, eine DNA-Probe.

Wir sequenzierten von jeder DNA-Probe das Gen des Rhesus-assoziierten Glykoproteins (*RHAG*) und fanden in Exon 7 folgende Abweichungen von der Referenzsequenz:

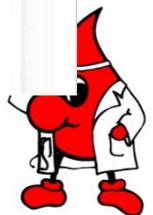
Probennummer	Variation im Gen <i>RHAG</i>	Variation des <i>RHAG</i> -Proteins
1552401939	homozygot c.1034G>A	p.(Gly345Asp)
1552401994	homozygot c.1034G>A	p.(Gly345Asp)
1552401995	homozygot c.1034G>A	p.(Gly345Asp)
1552401996	homozygot c.1034G>A	p.(Gly345Asp)
1552401997 (Mutter)	heterozygot: c.1034G+A	p.[(Gly345Asp)];[p.Gly345=]

Die genetische Variante c.1034G>A ist als Allel *RHAG*\*01M.15 beschrieben.

Bei der Erstbeschreibung dieses Allels wurde bei einem homozygoten Träger dieser Variante mittels Absorption und Elution eine äußerst schwache Expression der RhD- und RhCE-Antigene beobachtet.

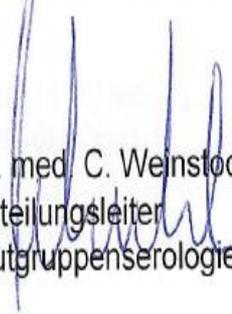
Zum Phänotyp dieser Probanden können wir keine Aussage machen, da uns keine Erythrozyten zur Untersuchung zur Verfügung standen.

Siehe Rückseite



Da anstelle eines Rh<sub>null</sub>-Phänotyps wahrscheinlich ein Rh<sub>mod</sub>-Phänotyp vom Regulator-Typ vorliegt, könnten die Erythrozyten unauffällig und ohne pathologische Veränderungen sein. In diesem Fall könnten die Probanden, die die Variante homozygot tragen, möglicherweise als de facto "Rh<sub>null</sub>-Spender" wertvolle Erythrozytenkonzentrate spenden. Auch die Kryokonservierung von solchen Spenden (in Hagen oder Ulm) sollte dann erwogen werden.

Die Untersuchungen waren für Sie kostenfrei.

  
Dr. med. C. Weinstock  
Abteilungsleiter  
Blutgruppenserologie und Immunhämatologie

