

# Prevención de la aloinmunización eritrocitaria y selección de hematíes para transfundir en pacientes dependientes de transfusión

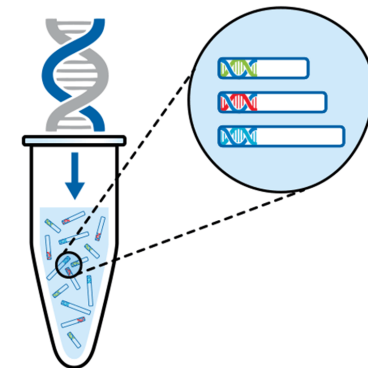
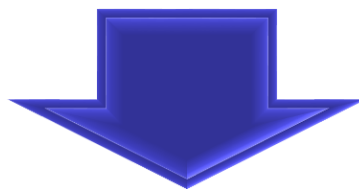


Dr E Muñiz-Diaz  
Consultor Senior Transfusión Sanguínea  
Coordinador de Hemovigilancia  
Banc de Sang i Teixits. Barcelona. España



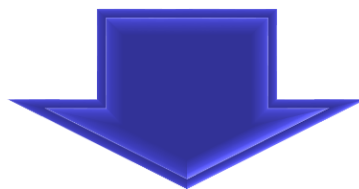
Sistemas automatizados y semiautomatizados de tipaje serológico

Plataformas para el genotipaje eritrocitario



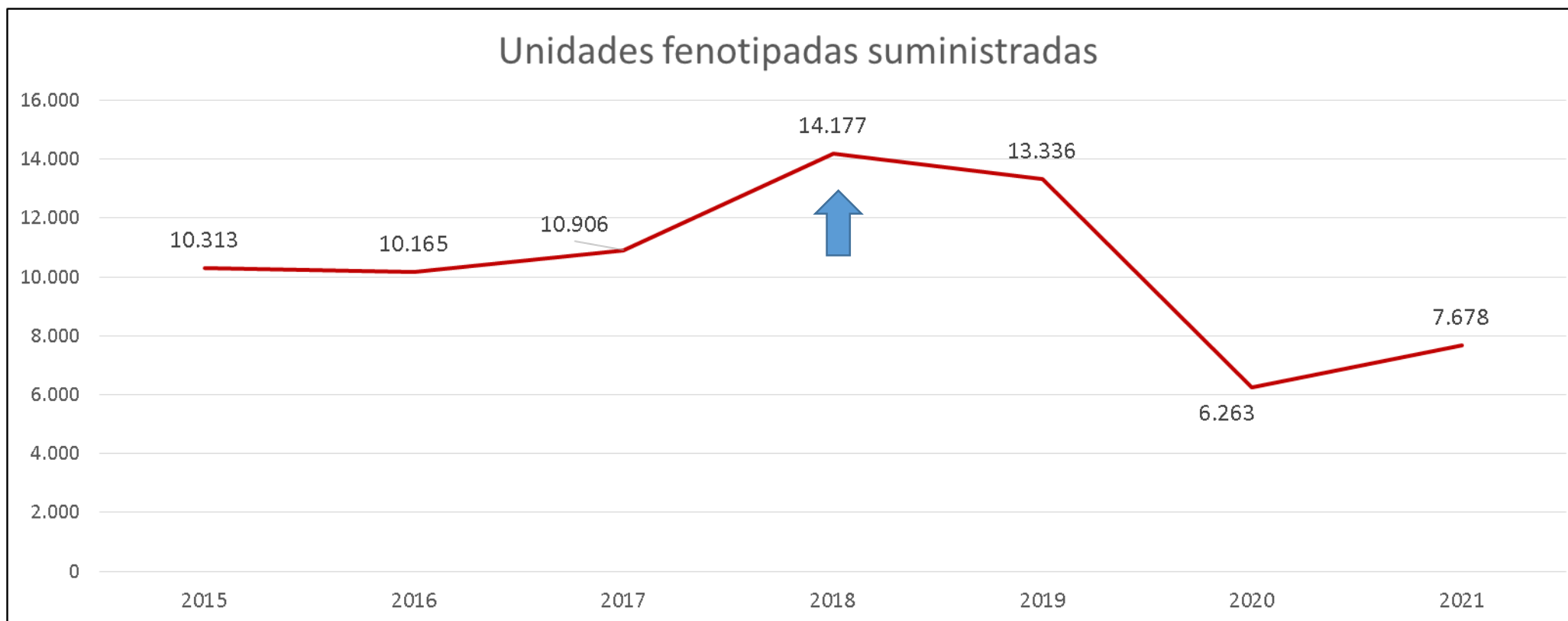
Mayor número de unidades fenotipadas

Interferencias creadas por los Ac Mo en las pruebas de compatibilidad transfusional



Tendencia creciente a transfundir hematíes fenotipados

Tipo fenotipo	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
40001	209	161	232	268	271	253	430
40002	10.104	10.004	10.674	13.909	13.065	6.010	7.248
<b>TOTAL</b>	<b>10.313</b>	<b>10.165</b>	<b>10.906</b>	<b>14.177</b>	<b>13.336</b>	<b>6.263</b>	<b>7.678</b>



# La transfusión de hematíes de fenotipo compatible



# ¿Qué elementos podemos considerar para decantar la balanza?

1. Presupuesto

2. ¿Cuáles son las prioridades en Medicina Transfusional?



3. ¿Cuál es la frecuencia de la aloinmunización, y cuál es la magnitud del problema?

4. Garantizar la transfusión de los pacientes en los que existe una indicación absoluta

# La aloinmunización eritrocitaria

- **La aloinmunización es** un efecto indeseable de la transfusión, en general, **poco frecuente**
  - Sólo entre los pacientes politransfundidos (especialmente los afectados de drepanocitosis) se encuentra una prevalencia elevada

<b>Donantes sanos</b>	<b>Pacientes, en general</b>	<b>Pacientes politransfundidos</b>
0.2%	0.2%-1.8%	<b>8%-76%</b>



- **La aloinmunización es** un fenómeno **multifactorial**, y el número de transfusiones realizadas es sólo uno de los posibles factores implicados

# Factores que influyen en la aloinmunización

Hasta hace unos años...

Incompatibilidad  
antigénica  
(Receptor negativo y Donante  
positivo)

Inmunogenicidad  
propia de cada Ag

Número de  
transfusiones

Pacientes  
**RESPONDEDORES**



Pacientes NO  
**RESPONDEDORES**

# Factores que influyen en la aloinmunización

## 1. Dependientes del paciente:

### 1.1. Genéticos

- Ags HLA (II)
- Polimorfismos en genes ligados a la respuesta inmune

Constantes

### 1.2. Estado inmunitario e inflamatorio

- Grado de inmunodepresión y/o de inmunosupresión
- Estado inflamatorio propio de la enfermedad, y el que presenta el paciente en el momento de la transfusión

Variables

## 2. Dependientes del componente (y de su contenido):



- Inmunogenicidad antigénica
- Carga inflamatoria
  - Citocinas
  - Virus
  - Bacterias
  - Otros ????

Variables



# Factores que influyen en la aloinmunización

## 1. Dependientes del paciente:

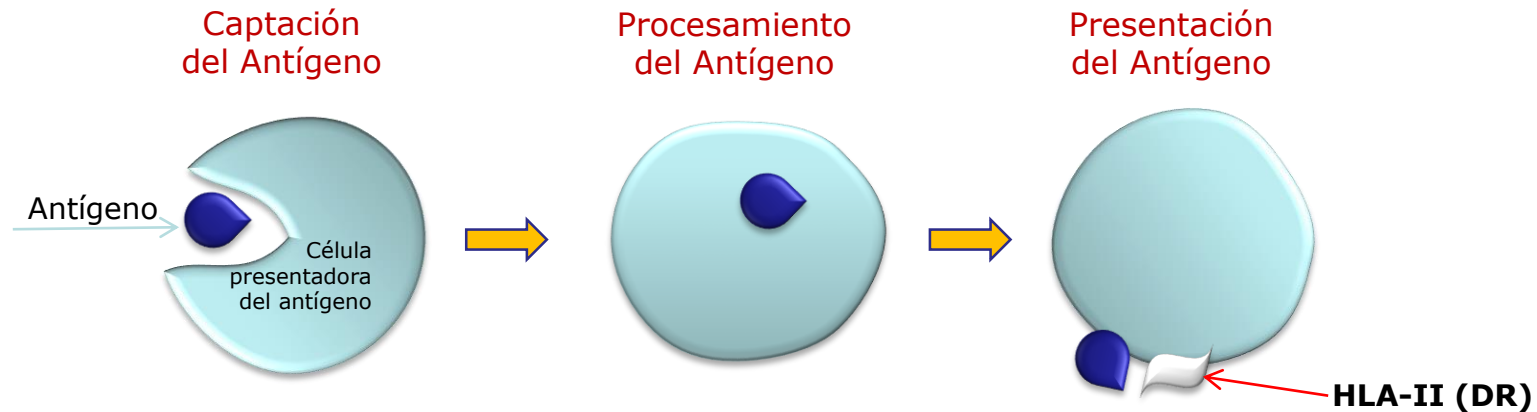
### 1.1. Genéticos

Constantes

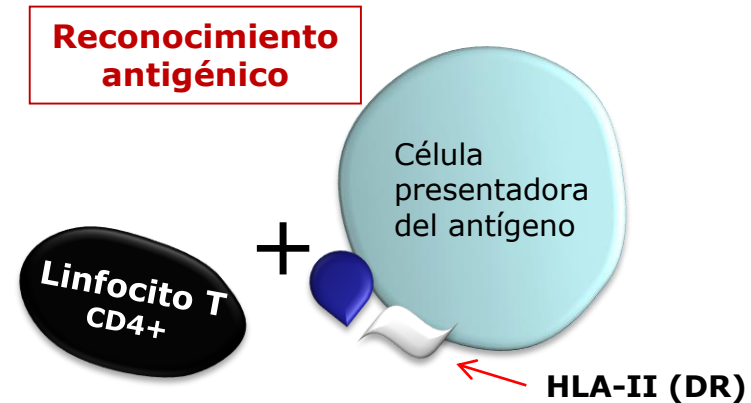
- **Ags HLA (II)**
- Polimorfismos en genes ligados a la respuesta inmune
- Ags no exofaciales (NEPs)
- Otros ???



# Antígenos HLA de clase II (DR)



- Las células presentadoras del Ag (CPA) del receptor, expresan moléculas HLA de clase II durante la presentación del Ag extraño del donante a las células T (CD4+) del receptor.



La especificidad de las moléculas HLA-II (DR) influye y es clave para una presentación óptima

# La aloinmunización Kell está asociada a diferentes alelos HLA de clase II: DRB\*1

Genotipo HLA-DRB1	Pacientes K-con Acs N= 54 (%)	Población general N= 230 (%)	OR (95% CI)	P-valor	Pc
<b>No</b> HLA-DRB1*11 o 13	9 (17)	95 (48)	0.2 (0.1-0.5)	<0.0001	<0.001
<b>Si</b> HLA-DRB1*11 o 13	45 (83)	105 (52)	4.5 (2.1-9.7)	<0.0001	<0.001

- La frecuencia del fenotipo HLA-DRB1\*11 y HLA-DRB1\*13 es significativamente superior en los pacientes que se inmunizan para K que en el grupo control.
- La presentación del péptido Kell con el Ag K se optimiza cuando las CPA expresan estas moléculas HLA-DRB1\*.

- Chiaroni J. *Br J Haematol* 2005;132:374
- Gunasekera D. *Transfusion* 2018;58:1171
- Wong K. *Vox Sang* 2022;1-11

# Riesgo de aloinmunización al presentar ciertos antígenos eritrocitarios según los antígenos HLA de clase II del receptor

Antígeno	HLA clase II	Población	Confirmación	Referencia
<b>D</b>	DRB1*15	Caucásica	<b>Si</b>	Quoted by Hall et al. 2005
D	DRB1*06	Caucásica	No	Darke et al. 1983
D	DRB1*06	Caucásica	No	Wojtulewicz-Kurkus et al. 1981
E	DRB1*09	Oriental	No	Lin et al. 2014
<b>K</b>	DRB1*11, DRB1*13	Caucásica	<b>Si</b>	Chiaroni et al. 2006
<b>K</b>	DRB1*13	Caucásica	<b>Si</b>	Noizat-Pirenne et al. 2006
<b>Fy<sup>a</sup></b>	DRB1*04	Caucásica	<b>Si</b>	Noizat-Pirenne et al. 2006
Fy <sup>a</sup>	DRB1*04	Caucásica	No	Raos et al. 2017
<b>Jk<sup>a</sup></b>	DRB1*01	Caucásica	<b>Si</b>	Ansart-Pirenne et al. 2004
<b>Jk<sup>a</sup></b>	DRB1*07:01	Caucásica	<b>Si</b>	Reviron et al. 2005
S	DRB1*07	Caucásica	No	Schnewille et al. 2014
<b>Mi<sup>a</sup></b>	DRB1*09:01	Oriental	<b>Si</b>	Chu et al. 2009
<b>Di<sup>a</sup></b>	DRB*07:01	Brasileña	<b>Si</b>	Baleotti Jr et al. 2014

# Factores que influyen en la aloinmunización

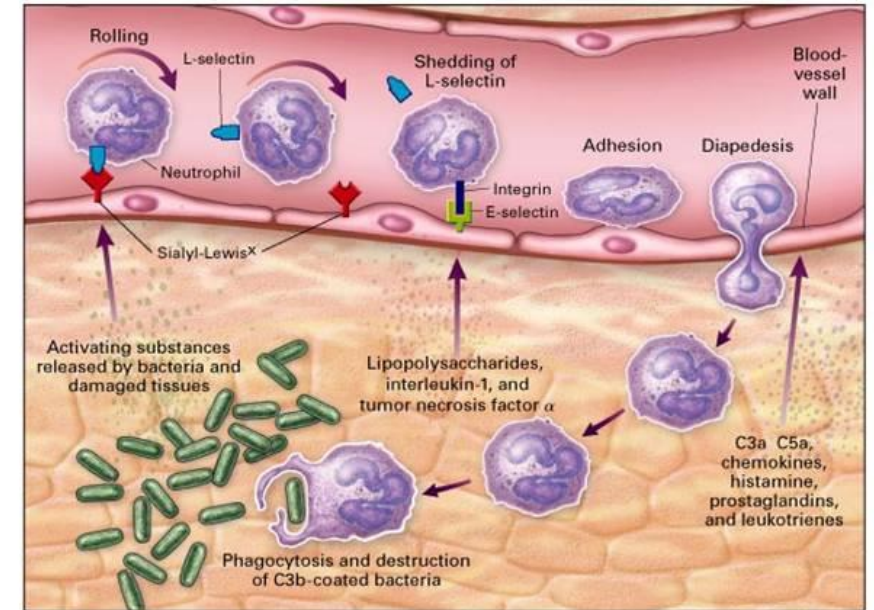
## 1. Dependientes del paciente:

### 1.2. Estado inmunitario e inflamatorio

- Inmunodepresión
- Inmunosupresión
- Estado inflamatorio

Variables

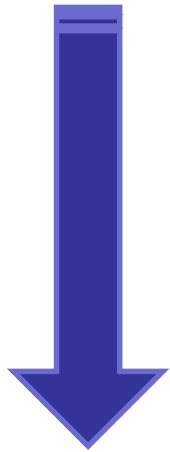
Hendrickson JE et al. *Transfusion* 2006;46:1526  
Hendrickson JE et al. *Transfusion* 2008;48:1869  
Zimring JC et al. *Curr Opin Hematol* 2008;15(6):631  
Yazer MH et al. *Transfusion* 2009;49:1070  
Celli R. *Vox Sanguinis* 2017;112:469



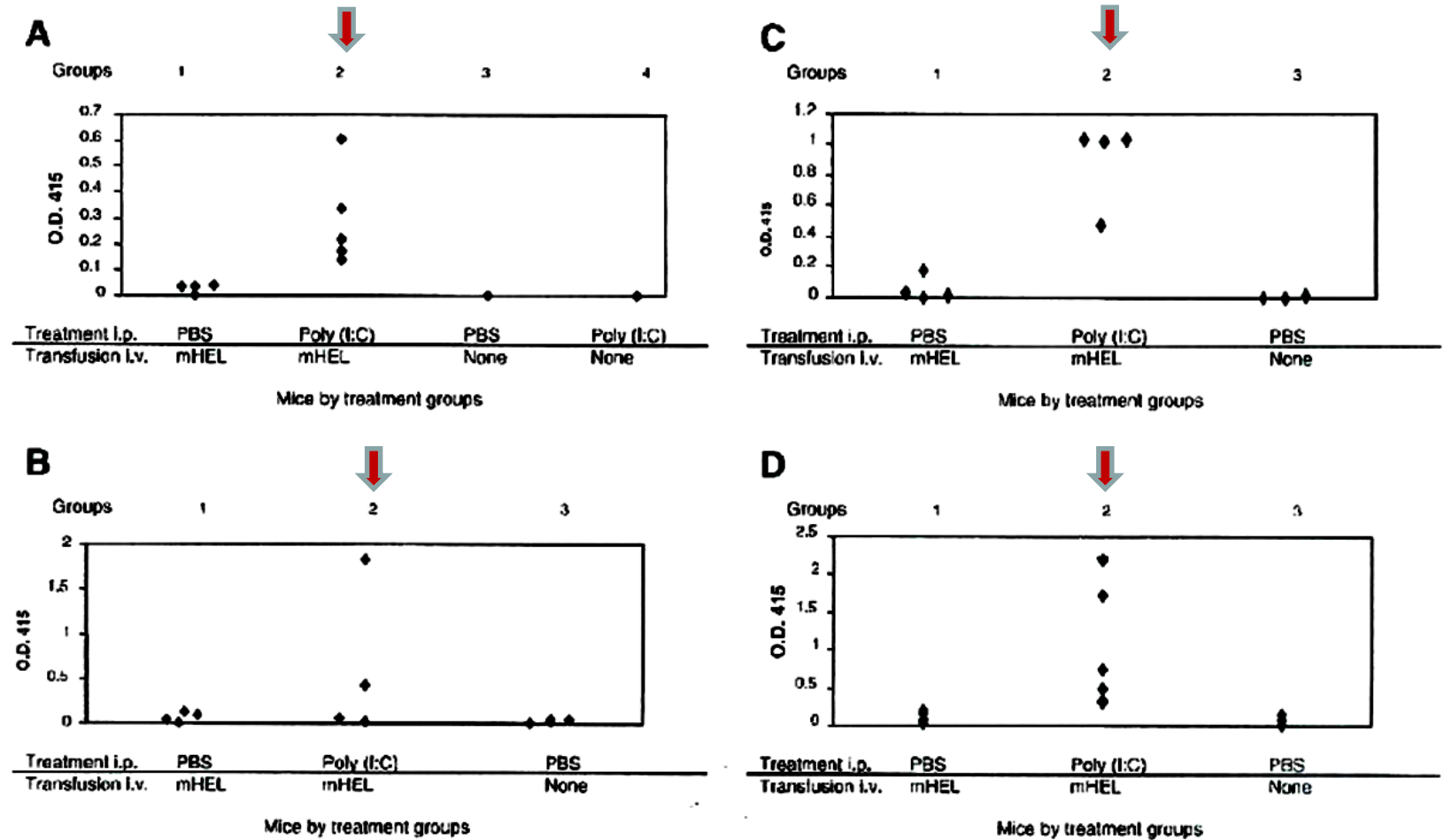
Hendrickson JE et al.

Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells.

*Transfusion* 2006 (46):1526



Los ratones transfundidos a los que previamente se les crea un estado inflamatorio producen más aloanticuerpos



**Fig. 4. Inflammation enhances alloimmunization to transfused RBCs.** Recipient mice were pretreated with PBS (Groups 1 and 3) or with poly(I:C) (Groups 2 and 4). Groups 1 and 2 were then transfused with 100  $\mu$ L of mHEL RBCs by tail vein injection. Two weeks after transfusion, serum was collected and was analyzed by HEL-specific ELISA. (A-D) Four separate experiments, with B10.BR recipients in A through C and B6  $\times$  B10.BR recipients in D. Comparison of combined response rates in Groups 1 and 2 demonstrated a p value of less than 0.0001 by Fisher's exact test. On average, a 10.4-fold enhancement in anti-HEL response was observed due to poly(I:C) (95% CI, 3.4). i.p. = intraperitoneal; i.v. = intravenous.

# Factores que influyen en la aloinmunización

## 2. Dependientes del componente (y de su contenido):



- **Inmunogenicidad antigénica**
  - Estructura
  - Localización
  - Configuración
  - Asociación con ciertos Ags HLA clase II
  
- **Carga inflamatoria**
  - Citocinas
  - Virus
  - Bacterias
  - Otros ???

Variables

# "Score" de Inmunogenicidad

- Frecuencia portadores del Ag.  
Kell: 8%
- Frecuencia de los que carecen del Ag.  
Kell negativo: 92%
- Probabilidad de que un Kell negativo se transfunda con Kell positivo.  
Situación poco probable
- Prevalencia del Ac anti-Kell en diferentes estudios.  
Es el más frecuentemente detectado

El Ag Kell es altamente inmunogénico

Giblet ER. Transfusion **1961**; 1: 233-238

Antígeno	Puntuación
<b>K</b>	1.000
<b>Cw</b>	0.700
<b>Lu<sup>a</sup></b>	0.400
<b>Jk<sup>a</sup></b>	0.370
<b>E</b>	0.350
<b>V</b>	0.210
<b>Le<sup>a</sup></b>	0.160
<b>P<sub>1</sub></b>	0.120
<b>c</b>	0.097
<b>M</b>	0.090
<b>Le<sup>b</sup></b>	0.089
<b>e</b>	0.071
<b>Fy<sup>a</sup></b>	0.064
<b>C</b>	0.055
<b>s</b>	0.014
<b>S</b>	0.013
<b>N</b>	0.007
<b>Fy<sup>b</sup></b>	0.005
<b>Jk<sup>b</sup></b>	0.004

Stack G, Tormey CA. BJH **2016**; 175: 154-160

Antígeno	Puntuación
<b>K</b>	1.000
<b>Jk<sup>a</sup></b>	0.840
<b>Lu<sup>a</sup></b>	0.640
<b>E</b>	0.570
<b>P<sub>1</sub></b>	0.410
<b>c</b>	0.400
<b>M</b>	0.260
<b>Le<sup>b</sup></b>	0.200
<b>C</b>	0.140
<b>Le<sup>a</sup></b>	0.130
<b>Fy<sup>a</sup></b>	0.110
<b>S</b>	0.024

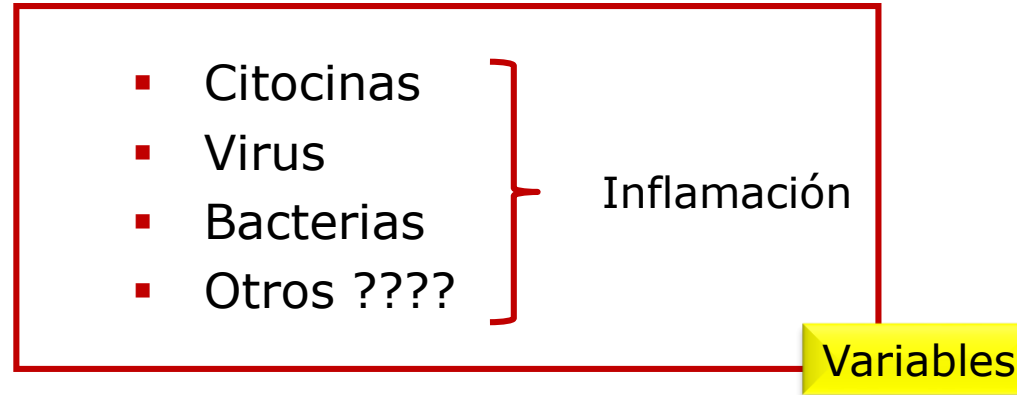
- No se consideran los acs naturales
- No se consideran los acs adquiridos por gestación
- Se estima la inmunogenicidad en >1 unidad
- Se considera la evanescencia

El Ag K es 250 veces más inmunogénico que Jk<sup>b</sup>

$$1:0.004 = 250$$



## Sobre la carga inflamatoria de cada componente



Hendrickson JE et al. *Transfusion* 2006;46:1526

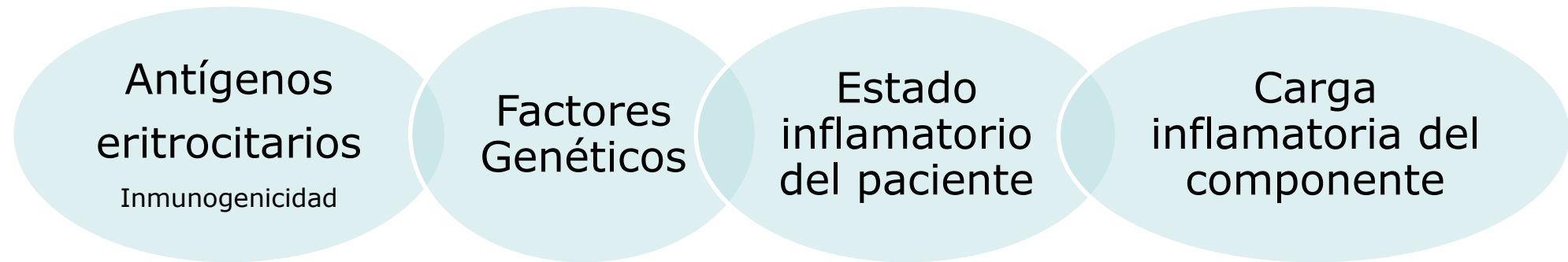
- La disminución de la incidencia de aloinmunización en los pacientes que reciben componentes leucorreducidos es debida a la eliminación de los leucocitos portadores de Ags HLA, pero también a **la ausencia de las citocinas liberadas por los leucocitos durante el almacenamiento.**

Hendrickson JE et al. *Transfusion* 2009;50: 642

- En un modelo murino se observa que **los hematíes almacenados durante un cierto tiempo resultan mucho más inmunogénicos** que los hematíes frescos.

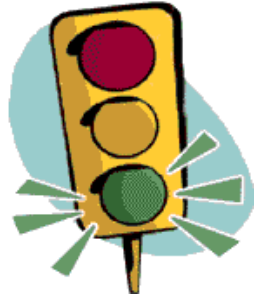
Se sigue investigando sobre la posibilidad de que la sangre más fresca evite o reduzca la aloinmunización

# La aloinmunización es un fenómeno multifactorial



No parece justificada la transfusión de hematíes de fenotipo idéntico a todos los pacientes

# Indicaciones actuales para la transfusión de hematíes de fenotipo idéntico



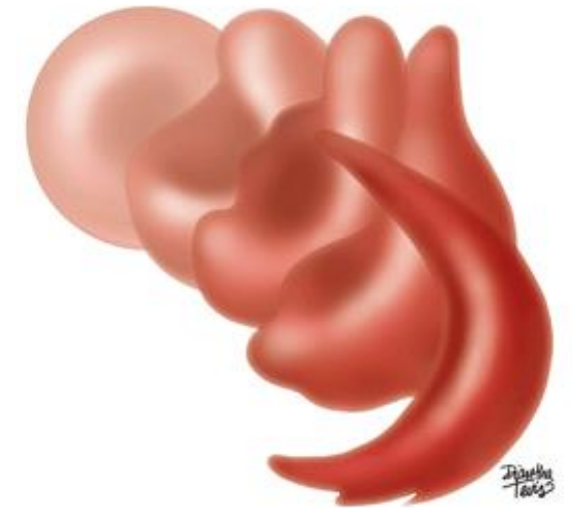
1. Hemoglobinopatías: drepanocitosis y talasemias
2. Anemia aplásica
3. Otras anemias crónicas congénitas y adquiridas
4. Síndromes mielodisplásicos
5. Anemia hemolítica autoinmune
6. Mujeres en edad fértil: Rh (D,C,c,E,e) y K



# Hemoglobinopatías estructurales

Tasas muy elevadas de aloinmunización: 7%-47%

1. Existen **factores genéticos específicos** que los hacen más susceptibles.
2. Sufren un **estado inflamatorio crónico**:
  - Incremento de proteína C-reactiva, citocinas (IL-1, IL-6 y IFN- $\gamma$ ), leucocitosis.
3. Las **complicaciones inflamatorias** son muy frecuentes.
4. La **disparidad antigénica** entre receptores (origen africano) y donantes de sangre (caucásicos) contribuye a la aloinmunización.



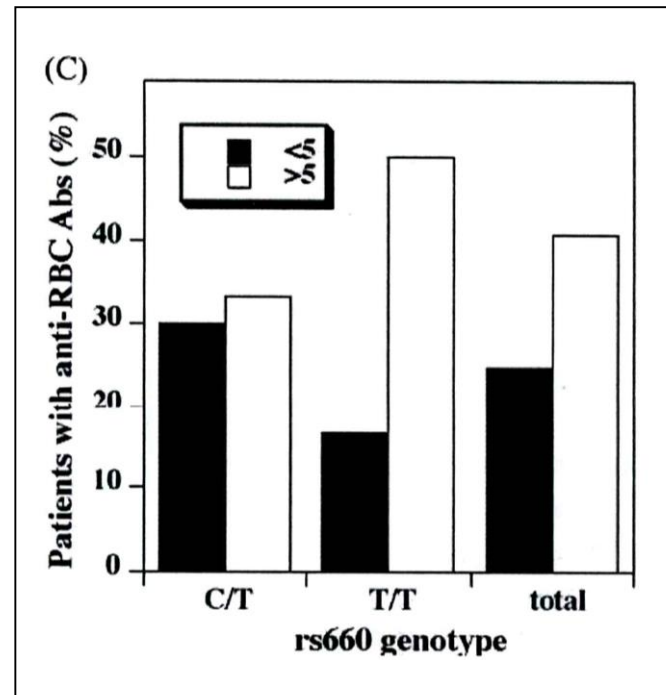
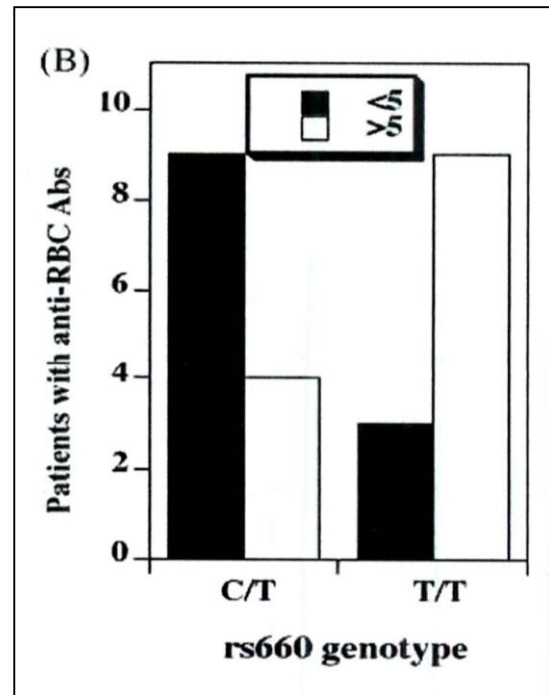
- Telen MJ et al. *Transfusion* 2015;55:1378
- Fasano RM et al. *BJH* 2015
- Yazdanbakhsh K et al. *Blood* 2012;120(3):528

- Trembl A, King K. *Transfusion* 2013;53:694
- Tatari-Calderone Z et al. *Mol immunol* 2009;47:64

# Factores genéticos que favorecen la aloinmunización en los pacientes con drepanocitosis

Tatari-Calderone Z et al. *Mol Immunol* 2009;47:64

Polimorfismo C/T en el gen inmunoregulador *TRIM21* (proteína Ro52) que se coexpresa junto al gen de la Hb $\beta$  (*Hb $\beta$ S*).



- Los pacientes **C/T** transfundidos antes de los 5 años se aloinmunizan con más frecuencia (75%) que los de genotipo **T/T** (31%)
- En adultos **T/T**, a más edad del paciente, menor es el intervalo necesario para la producción de Abs, y menor es el número de transfusiones necesarias

El grado de tolerancia/competencia parece ligado al genotipo T/T

# Factores genéticos en pacientes con drepanocitosis

Tatari–Calderone Z et al. The association of CD81 polymorphisms with alloimmunization in sickle cell disease. *Clin Dev Immunol* 2013:937846

Análisis de 27 polimorfismos (SNPs) en los genes *CD81*, *CHRNA10* y *ARHG* de 75 pacientes con drepanocitosis: 35 con acs y 40 sin acs

SNP	Gene	Genotypes	Number of patients*		P value	HapMap <sup>‡</sup>
			Antibody positive	Antibody negative		
(18) rs708564**	<i>CD81</i>	CC/CT/TT	5/15/11	23/8/3	0.000086**	82/17/2
(19) rs731909	<i>CD81</i>	CC/CG/GG	27/6/3	33/2/0	0.064002	90/8/2
(20) rs756915	<i>CD81</i>	CC/CT/TT	9/19/8	12/14/10	0.495260	21/50/29
(21) rs800137	<i>CD81</i>	CC/CT/TT	6/16/13	14/14/7	0.086688	46/31/24
(22) rs800335	<i>CD81</i>	CC/CT/TT	7/10/18	4/8/24	0.374866	82/17/2
(23) rs874330	<i>CD81</i>	CC/CT/TT	13/15/7	19/9/7	0.284287	52/40/8
(24) rs2019938	<i>CD81</i>	AA/AG/GG	11/13/5	15/14/8	0.851861	43/33/23
(25) rs2237863	<i>CD81</i>	CC/CT/TT	3/22/5	15/10/6	0.001518**	15/47/38
(26) rs11022565	<i>CD81</i>	GG/GT/TT	17/14/4	21/7/5	0.280369	61/32/7
(27) rs11022567	<i>CD81</i>	AA/AG/GG	5/14/16	5/7/25	0.120284	7/33/60

\*Patient numbers are displayed in the order shown in the column labeled genotypes. <sup>‡</sup>Relative distribution of genotypes in Sub-Saharan population, as reported

- Dos polimorfismos del **gen CD81** presentes en la mayoría de los pacientes con acs indicando riesgo de aloinmunización (*P* valor 0.000086, 0.001518).
- Estos dos SNPs representan los primeros marcadores biológicos predictivos de riesgo de aloinmunización.

# Las complicaciones inflamatorias favorecen la aloinmunización en los pacientes con drepanocitosis

52 pacientes con drepanocitosis: 3.166 transfusiones, de las que 128 inducen aloanticuerpos

Table IV. Univariate analysis of the effect of inflammatory events on alloimmunization.

Inflammatory state	AlloAb+ Trxns/ Trxns (%)	OR* (95% CI)	P value
Any inflammatory event†	92/653 (14.1)	11.2 (7.5–17.3)	<0.0001
→ Acute chest syndrome (ACS)	65/332 (19.6)	16.7 (10.7–26.4)	<0.0001
→ Vaso-occlusive crisis (VOC)	7/62 (11.3)	8.9 (3.1–21.1)	0.0001
↑ WBC +	7/26 (26.9)	25.2 (8.4–67.6)	<0.0001
Acute splenic sequestration	4/30 (13.3)	10.6 (2.6–32.7)	0.001
Uncomplicated surgery	7/85 (8.2)	6.2 (2.2–14.6)	0.0004
Acute febrile illness (AFI)	7/89 (7.9)	5.9 (2.1–13.9)	0.0005
Priapism	2/17 (11.8)	9.2 (0.9–41.7)	0.03
Acute ischaemic stroke (AIS)	0/24 (0)	No Ab+ events	NS
Aplastic crisis	0/17 (0)	No Ab+ events	NS

Table V. Multivariate analysis of the effect of inflammatory events on alloimmunization.

Events	Odds ratio (OR)	95% Confidence interval
Any inflammatory event	8.9	5.9–13.5
→ ACS	13.2	8.4–20.8
→ VOC	8.7	3.5–21.5
Elective surgery	4.6	1.9–11.1
AFI	4.1	1.7–9.7
SS/AIS/Aplastic Crisis/Priapism	4.0*	1.6–10.1
Match level		
1–4 vs. 0	0.18†	0.12–0.28
Storage solution		
CPD(A) vs. AS	1.4†	0.92–2.12

- Las transfusiones realizadas con Sd torácico agudo y /o crisis vaso-oclusiva conllevan mayor grado de aloinmunización
- A mayor compatibilidad antigénica menor aloinmunización

# La disparidad antigénica receptor/donante favorece la aloinmunización en los pacientes con drepanocitosis

País	Pacientes	Donantes	% de pacientes con Acs
R. Unido	Africanos	Caucásicos	76%
Jamaica	Africanos	Africanos	2.6%
Uganda	Africanos	Africanos	6.1%

Olujohungbe A et al. *Br J Haematol* 2001;113(6):661.  
Natukunda B et al. *Curr Opin Hematol* 2010;17(6):565.

¿En qué consiste la disparidad antigénica?

1. Ausencia de varios antígenos comunes en el fenotipo del paciente
2. Prevalencia más elevada de variantes *RHD* y *RHCE*
3. Ausencia de antígenos de alta frecuencia





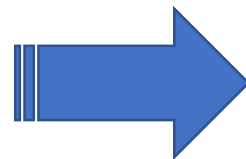
# Ausencia de varios antígenos comunes en el fenotipo del paciente

- El fenotipo **R<sub>0</sub>(Dce), K-, Fy(a-b-), Jkb(-), S-** es muy común en africanos y, excepcional, en caucásicos



- Cuando los pacientes africanos se transfunden con hematíes de donante caucásico, a menudo producen **anticuerpos anti-C, E, K, Fy<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup> y S**

La imposibilidad de respetar el fenotipo completo cuando los donantes son caucásicos



Fenotipo	Africanos	Caucásicos
R <sub>0</sub> /rr, K-	41.2%	<b>13.6%</b>
R <sub>0</sub> /rr, K-, Fy(a-), Jk(b-), S-	14.6%	<b>0.6%</b>

# Estrategia para la prevención de la aloinmunización y la transfusión de los pacientes con drepanocitosis

- Determinar el fenotipo eritrocitario antes de la primera transfusión
- Determinar el genotipo, si el paciente ya ha sido transfundido (< 3 meses)
- Respetar siempre los fenotipos Rh(D, C, c, E, e) y K (ampliar la selección cuando el stock lo permite)
- Tras la aparición del primer anticuerpo, respetar el máximo número de antígenos posible
- Si el paciente es R<sub>0</sub> seleccionar hematíes rr
- No es necesario respetar los fenotipos Fy(a-b-) y U- mientras no aparezcan los correspondientes aloacs
- Seleccionar hematíes de menos de 15 días, y con el mayor volumen posible



# Evolución de las estrategias para la prevención de la aloinmunización en pacientes con drepanocitosis



1

▪ ABO/RhD

2

▪ ABO/Rh(D, C, c, E, e), K

3

▪ ABO/Rh(D, C, c, E, e), K, Jk, Fy, Ss

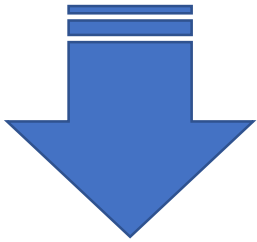
4

▪ ABO/Rh(D, C, c, E, e), K, Jk, Fy, Ss, y estudio de las variantes *RHD/RHCE* y de los fenotipos poco comunes



# ¿Cuál es el impacto real de las diferentes estrategias que vamos aplicando?

¿Siguen siendo necesarios estudios multicéntricos de carácter prospectivo!



- ¿Cuál es la estrategia más efectiva?
- ¿A qué grado de compatibilidad R/D debemos/podemos aspirar?



# Hacia una prevención de la aloinmunización más personalizada en el siglo XXI



En TODOS LOS PACIENTES CON RIESGO POTENCIAL DE ALOINMUNIZACIÓN:

- Proporcionar un grado de compatibilidad antigénica efectivo y eficiente

En LOS PACIENTES MÁS SUSCEPTIBLES (¿30% “muy respondedores”???):

- Proporcionar el mayor grado posible de compatibilidad antigénica
- Antes, hay que completar el perfil genético de riesgo (marcadores biológicos)

Análisis de los polimorfismos en:

- Genes HLA: *DRB1\*15*
- Genes de Citocinas: *TNFA -308A, IL1B -511T*
- Genes de respuesta inmune: *CD81, TRIM 21*
- Genes de la respuesta inflamatoria: *TLR1, TANK*

Sippert E et al. *Transfusion* 2017; 57: 379-389

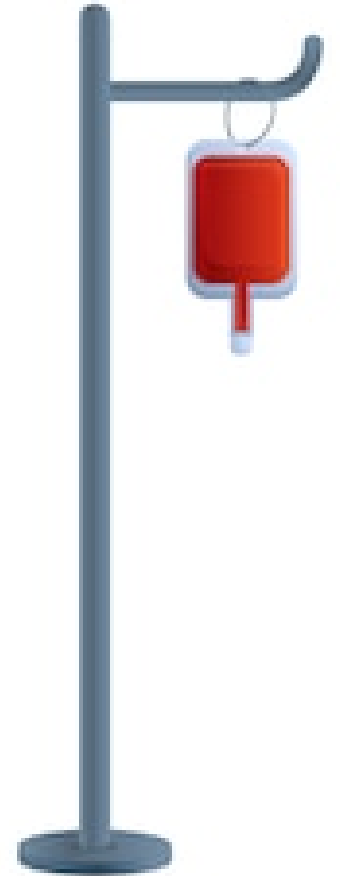
Tatari-Calderone Z et al. *Clin Dev Immunol* 2013: 937846

Meinderts SM. *Br J Haematol* 2019; 186 (6): 887-899

Oliveira VB. *International Journal Immunogenetics* 2017; 219-224

# Recomendaciones para la Tx de hematíes de fenotipo compatible

- En las hemoglobinopatías estructurales, anemia aplásica, anemias crónicas congénitas y adquiridas, SMDs, AHAI:
  - De entrada, respetar la compatibilidad Rh(D, C,c,E,e) y K.
  - Si el stock lo permite, extender la compatibilidad a los antígenos Jk, Fy y Ss.
  - Tras la aparición de un primer anticuerpo, intentar respetar la máxima compatibilidad posible, especialmente en los pacientes con hemoglobinopatías.
- En las hemoglobinopatías, debido a la disparidad antigénica:
  - Si el paciente es Ro se puede emplear rr.
  - No respetar los fenotipos Fy(a-b-) y U- mientras el paciente no haya desarrollado los Acs correspondientes.
- En mujeres en edad fértil (hasta los 50 años)
  - Respetar la compatibilidad Rh (D,C,c,E,e) y K.
- En situaciones urgentes (y en ausencia de aloanticuerpos):
  - Valorar la demora que puede suponer la búsqueda de hematíes de fenotipo idéntico, y transfundir Rh y K compatible, con PC negativa en ATG (37°C), siempre que sea posible.





*Moltes gràcies*

¡Gracias por su atención!

Salut/

[bancsang.net](http://bancsang.net)