



¿Por qué estudiar los ATBA (HTLA) en el laboratorio de Inmunohematología?

Guillermo Herrera Calderón

Membraba del Glóbulo Rojo

VoxSanguinis

The International Journal of Transfusion Medicine

ISBT International Society of Blood Transfusion

Vox Sanguinis (2019) 114, 95–102

© 2018 International Society of Blood Transfusion
DOI: 10.1111/vox.12717

ORIGINAL PAPER

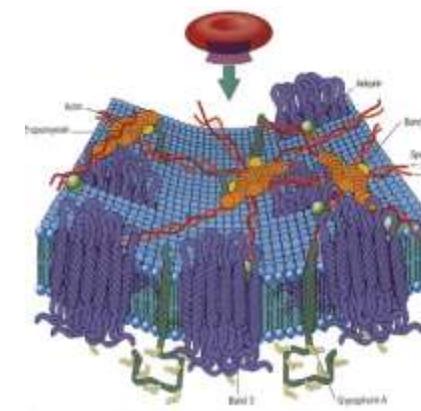
International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings

Jill R. Storry,¹ Frederik Banch Clausen,² Lilian Castilho,³ Qing Chen,⁴ Geoff Daniels,⁵ Greg Denomme,⁶ Willy A Flegel,⁷ Christoph Gassner,⁸ Masja de Haas,⁹ Catherine Hyland,¹⁰ Ji Yanli,¹¹ Margaret Keller,¹² Christine Lomas-Francis,¹³ Nuria Nogues,¹⁴ Martin L Olsson,^{1,15} Thierry Peyrard,¹⁶ Ellen van der Schoot,¹⁷ Yoshihiko Tani,¹⁸ Nicole Thornton,¹⁹ Franz Wagner,²⁰ Christoph Weinstock,²¹ Silvano Wendel,²² Connie Westhoff¹³ & Vered Yahalom²³

Total de 360 antígenos

322 antígenos responden a 36 Sistemas Sanguíneos

38 Series (700- 900) y colección (200)





¿De qué vamos a hablar?

- Lo haremos acerca de un grupo de más de 30 Anticuerpos Irregulares cuyos correspondientes Antígenos No suelen estar contemplados en los antigramas provistos con los Paneles Identificadores de resolución estándar.

- Por esta razón, suelen ser *subdiagnosticados*.

Rh-ir		Kell		Duffy	Kidd	Lewis	P	MNS	Luth.	Xg																
D	C	E	c	e	C ^a	K	k	K ^a	K ^b	J ^s	J ^s	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b

¿De qué vamos a hablar?

- Sin embargo, algunos de estos Anticuerpos son relativamente frecuentes.
- Además, cuando aparecen, causan dificultades en el trabajo serológico rutinario:
 1. Reaccionan débilmente con casi todos los hematíes de prueba.
 2. Reacciones No siempre reproducibles.

Objetivos

- Describir el Comportamiento Serológico observado con estos anticuerpos.
- Revisar los Sistemas de Grupos Sanguíneos / Colecciones, etc. asociados con este tipo de reactividad.
- Comprender su funcionamiento *In Vitro* para Delinear la forma de abordar la Identificación de estos anticuerpos.

- Este grupo de anticuerpos No pertenece a un solo Sistema de Grupos Sanguíneos, sino que están distribuidos entre varios.
- Antiguamente, se les agrupó en la llamada *Clase* de Acs. **HTLA**.

High
Titer
Low
Avidity

¿HTLA?

- La designación toma el nombre de esos 2 rasgos conocidos que muchos de estos anticuerpos parecían exhibir como un comportamiento característico:

↑ **Título**

Gran Cantidad

Descripción
Cuantitativa

↓ **Avidéz**

Poca Afinidad

Descripción
Cualitativa

¿HTLA?

- Este modo usual de reacción no es



Absoluto o determinante:

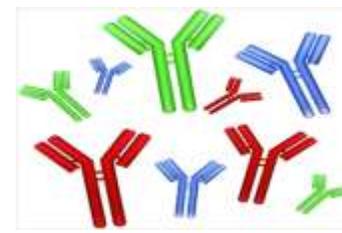
- ✓ **No todos** tienen ↑ Título
- ✓ **Casi todos** reaccionan débilmente

¿HTLA?

Por lo tanto, esta denominación es de valor relativo

Seguramente, no es la más apropiada, pero se ha acuñado firmemente a partir de la enseñanza y el uso, y es muy difícil de abandonar.

Características de estos



- Producidos por Politransfundidos y/o Multíparas
- No reaccionan con G.R. Autólogos
- IgG no fijadoras de Complemento
- Invariablemente son detectados en un T.A.I.
- Reaccionan débil a moderadamente (d+ 1+ 2+)
- Reacciones No siempre reproducibles (en Tubo)
- Reaccionan pobremente en LISS o PEG
- Técnicas Absorción/Elución ineficaces
- Clínicamente Benignos (No RHPT ni EHFN)

Antígenos blanco

- Suelen tener poca densidad antigénica (↓ N° de copias/G.R.)
- Generalmente de Alta Prevalencia poblacional.
- Inestables al almacenamiento (p. ej. GRs envejecidos, cerca del vencimiento, congelados, etc.)
- Grado de expresión Variable entre un sujeto y otro.
- Poco o nada expresados en G.R. Fetales de Cordón Umbilical.

Estos Acs : ¿Son Débiles?

- Se creía que la calidad de **Baja Avidéz** atribuida a estos Acs representaba una **Escasa Afinidad** originada en la **Constante de Unión** de los mismos. Pero nunca hubo datos sólidos que apoyaran tal suposición.

- Otra explicación:

Los G.R. tienen un ↓ Nº de copias de Ags. Por ej.:
Sistema Knops 20 a 1.500 copias/GR.

Estos Acs : ¿Son Débiles?

- Clásicamente un Ac. Débil es aquel que se encuentra en una concentración pequeña (Bajo Título).
- Pero estos Acs. “HTLA” pueden parecer débiles aún en Títulos de 256 o más.
- Es decir que los Altos Títulos confirman que hay una **gran cantidad de moléculas de Ac. disponibles.**

Titulación de Acs “HTLA”

- Es bastante común que aunque estos Acs reaccionen moderada o débilmente (1+) lo continúen haciendo a altas diluciones, dando muestras de **persistir en el mismo grado de aglutinación débil a pesar de sucesivas diluciones** seriadas.

Titulación de Acs "HTLA"

	1	2	4	8	16	32	64	128	256
A.	4+	4+	4+	4+	3+	3+	2+	1+	0
B.	2+	1+	+d	0	0	0	0	0	0
C.	1+	1+	1+	1+	1+	1+	+d	+d	0

Estos Acs : ¿Son Débiles?

- El factor *limitante* de la reacción serológica es la escasez de Sitios Antigénicos.
- Aún cuando éstos estén saturados es posible que la cantidad total de IgG en la membrana siga siendo poca.

Estos Acs : ¿Son Débiles?

- Esto también explicaría el carácter benigno de estos Acs:
- 2 Factores importantes para la Unión a Macrófagos:
 - N^o Total de IgG/G.R.
 - La Subclase de IgG
- También explicaría por qué fracasan los intentos de Absorción/Elución

Anticuerpos dirigidos hacia
Antígenos de Baja Densidad Eritrocitaria
(ABDE)

¿Qué es lo que distingue a esta Categoría?

- ✓ Es característica la Reactividad Débil con títulos altos ≥ 64 ,
- ✓ Esto no es determinante, pero puede ser de ayuda al laboratorio en su aproximación inicial, como una herramienta de apoyo a las sospechas en el camino correcto de la identificación final.



¿Cuándo debo sospechar que estoy frente a uno de estos anticuerpos?

- ✓ Cuando estemos lejos de un diagnóstico y frustrados porque las reacciones no parecen tener ningún sentido.
- ✓ Cuando no se puede asociar la reactividad con ninguno de los anticuerpos que se suelen encontrar en el laboratorio. Allí se comienza a ver la posibilidad de que se está trabajando con un anticuerpo de este grupo.



¿Cuándo debo sospechar que estoy frente a uno de estos anticuerpos?

- La mayoría de las veces es un proceso de *eliminación* en el que todos los otros anticuerpos posibles o combinación de anticuerpos se descartan.
- La *débil / moderada reactividad no se explica* y no parece seguir ningún patrón, ni de un anticuerpo específico ni de combinación.
- Necesitaremos ensayar suficientes células de modo de excluir la posibilidad de estar frente a cualquier otro alo-anticuerpo presente.

Especificidades Clase ABDE

Sistema Chido/Rodgers (CH/RG, 017)

9 Especificidades

Suele presentarse mezclas de Anti-Ch

Anti-Ch1 (casi todos)

Anti-Ch4 (75% de los Anti-Ch)

Anti-Ch2 (25% de los anti-Ch)

Anti-Ch5 (16% de los anti-Ch)

Anti-Ch3 (10% de los Anti-Ch)

Anti-Ch6 (Raro)

Anti-WH

Anti-Rg1 y -Rg2 (generalmente juntos)

Especificidades Clase ABDE

Sistema Knops (KN, 022)

9 Especificidades

Anti-Yk^a (el Ac. ABDE más común en Blancos)

Anti-Kn^a (casi siempre en Blancos)

Anti-SI1 (generalmente en Negros)

Anti-McC^a (casi exclusivo en Negros)

Anti-Kn^b (un solo ejemplo)

Anti-McC^b (casi exclusivo en Negros)

Anti-SI2 (casi exclusivo en Negros)

Anti-SI3

Anti-KCAM

Especificidades Clase ABDE

Sistema John Milton Hagen (JMH, 026)

6 Especificidades

Anti-JMH (026.001)

Frecuentemente en sujetos de edad avanzada

Anti-JMHK

Anti-JMHL

Anti-JMHG

Anti-JMHM

Anti-JMHQ

Especificidades Clase ABDE

Colección Cost (CS, 205)

2 Especificidades

Anti-Cs^a (Raro, casi siempre en Blancos)

Anti-Cs^b (un solo ejemplo)

Especificidades Clase ABDE

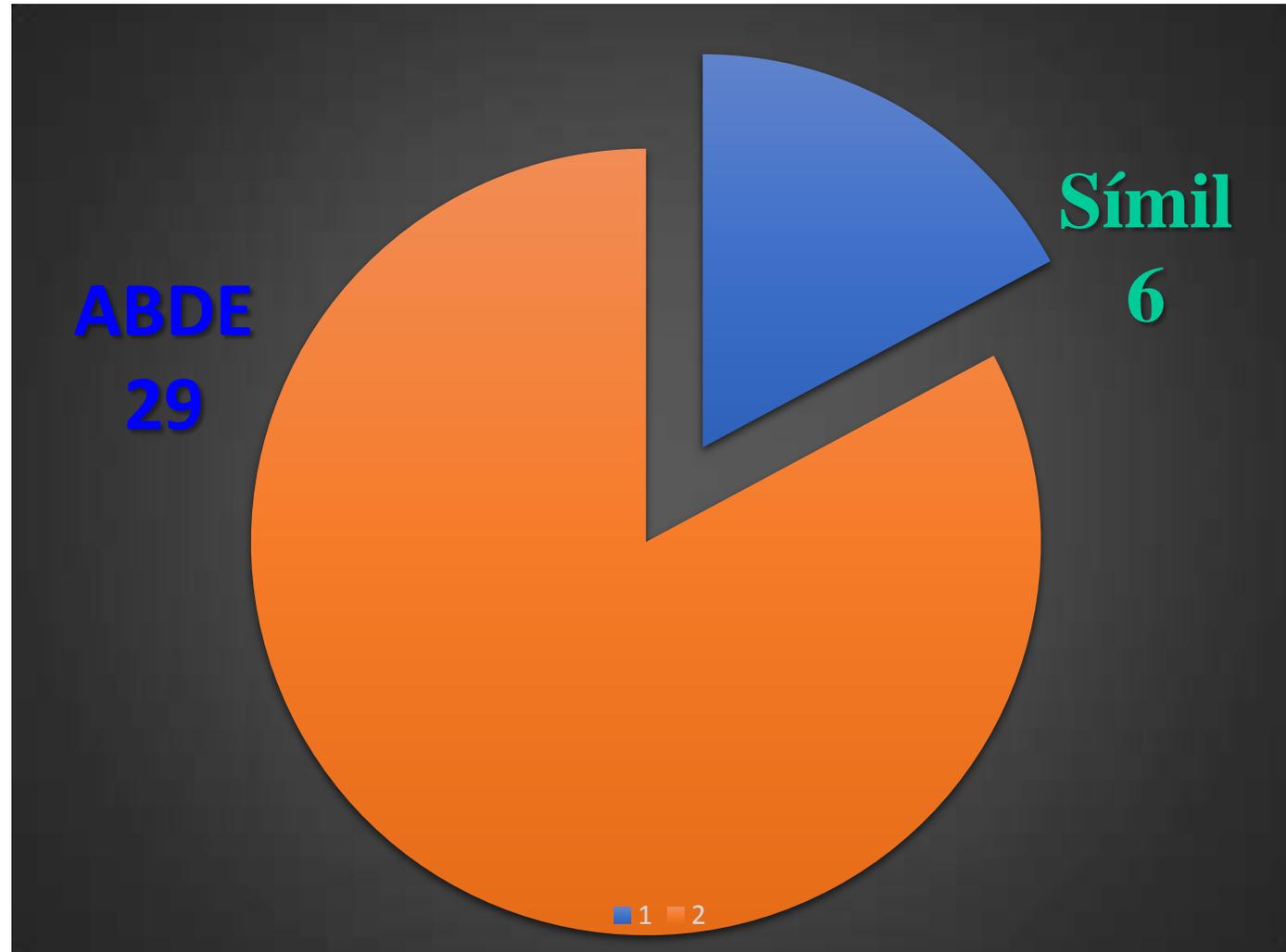
Otros:

- **Anti-McC^d**
- **Anti-McC^e**
- **Anti-McC^f**

Acs. Símil ABDE

- Sistema Cartwright (011) **Anti-Yt^a**
- Sistema Dombrock (014) **Anti-Gy^a, -Hy**
- Sistema Cromer (021) **Anti-Cr^a**
- Serie 901 **Anti-Sd^a**
- HLA **Anti-Bg^a**

Especificidades que pueden presentarse como ABDE



¿Para qué Identificarlos?

1. Para determinar su Significancia Clínica
2. Para poder Excluir otros Anticuerpos clínicamente importantes que pueden quedar enmascarados

Cerca del 50 % de los pacientes con Anticuerpos ABDE tienen otros Alo-Acs. subyacentes

3. Para obtener fuentes de Acs. raros que pueden contribuir al diagnóstico de laboratorio en otros casos futuros.

Identificación de Acs. ABDE

Hay que reconocerlos
para invertir el tiempo en
eliminar sus reacciones de la
muestra y evaluar mejor la
posibilidad de aparición de otros
Alo-Acs. subyacentes

Identificación de Acs. ABDE

Deseablemente se requiere:

➤ **GRs. caracterizados como Ag. (-)**



➤ **Sueros con Acs.
bien documentados
en su especificidad**



Identificación de Acs. ABDE

Ensayos

- **Titulación**
(para caracterización de ABDE)
- **Uso de Enzimas, DTT y AET**
- **Ensayo de Inhibición con Plasma**

Titulación de Acs. ABDE

Los Acs. que continúen reaccionando con el mismo score (d+ / 1+ / 2+) más allá de 3 diluciones pueden ser considerados ABDE

Características Diferenciales de los Acs. ABDE

Especif	Enzimas	AET	Inhibición c/ Plasma	Ag. en G.R. Cordón
CH/RG	Sensible	Resistente	SI	Ausente o ↓
KNOPS	Igual o ↓	Sensible	NO	Normal o ↓
COST	Resistente	Resistente	NO	Normal
JMH	Sensible	Sensible	NO	↓

Chido/Rodgers: Neutralización

Reactividad original del Plasma del Paciente	Reactividad del Plasma Control	Reactividad del Plasma Neutralizado
1+	1+	0
1+	1+	0
2+	2+	0
1+	1+	0
1+	1+	0
1+	1+	0
1+	1+	0



Lectura de las Reacciones

- En función de las pobres reacciones que suelen obtenerse, éstas no siempre son Reproducibles y esto atenta contra su descripción.
- Aún los Tecnólogos Médicos bien entrenados pueden tener dificultades en describir si lo observado corresponde a una aglutinación o no.

Reacciones Frágiles, “Dudosas”, \pm , “Arenilla”

Falta de Reproducibilidad

- Utilizando un Método en Tubo, las reacciones son muy débiles y revierten con bastante rapidez o *desaparecen muy fácilmente después de agitar los tubos*. Cuando se repiten las reacciones pueden ser irreproducibles, o sin la misma fuerza de reactividad, debido a la escasa afinidad.
- Utilizando Test en Gel, sin embargo, las reacciones pueden ser más fuertes (**1+** / **2+**) y, lógicamente, no revierten.

Potenciación de las Reacciones

Aumentar la relación Suero/Glóbulos
(por ej. de **2/1** a **4/1**)
No contribuye a aumentar
la potencia del score inicial.

¿Cómo evitar estos Acs. en las P. de Compatibilidad PreTransfusionales?

Estos sueros contienen Acs. que interfieren en las Pruebas de Compatibilidad, sin contribuir a la destrucción globular *In vivo*.



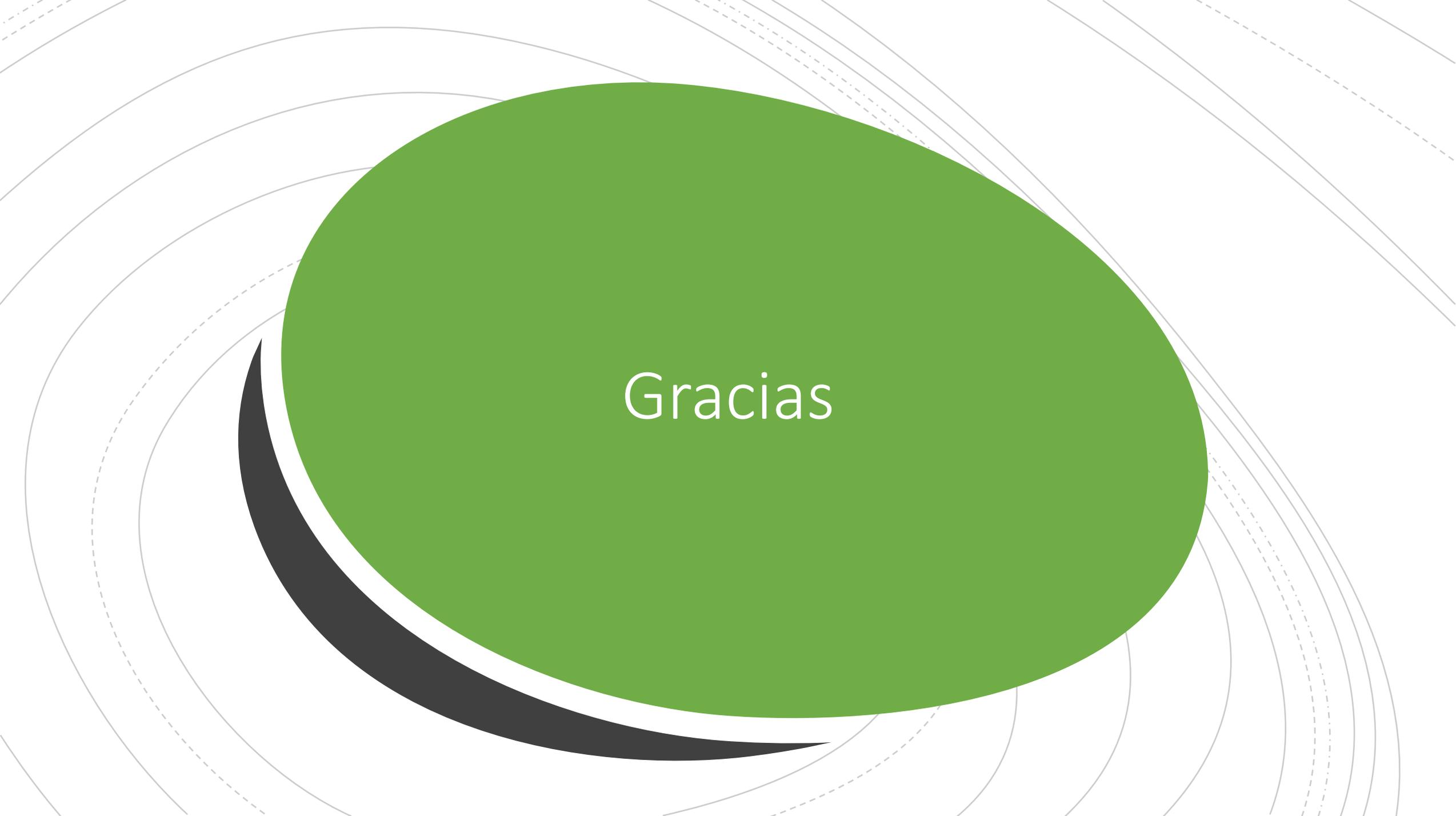
¿Cómo evitar estos Acs. en las P. de Compatibilidad PreTransfusionales?

- ✓ Incubaciones cortas en LISS
- ✓ Compatibilidades en LIM-Polybrene®/AGH
- ✓ Compatibilizar Unidades de GRD cercanas a su caducidad
- ✓ La mayoría de los otros Alo-Acs. clínicamente importantes no suelen afectarse negativamente por estas condiciones.



Anticuerpos ABDE

- **Se desconoce la frecuencia de aparición de estos Acs. en nuestra población hospitalizada.**
- **No se conocen casos comunicados.**
- **Sin dudas, se hallan subdiagnosticados y forman parte de los casos No resueltos en los Bancos de Sangre.**



Gracias