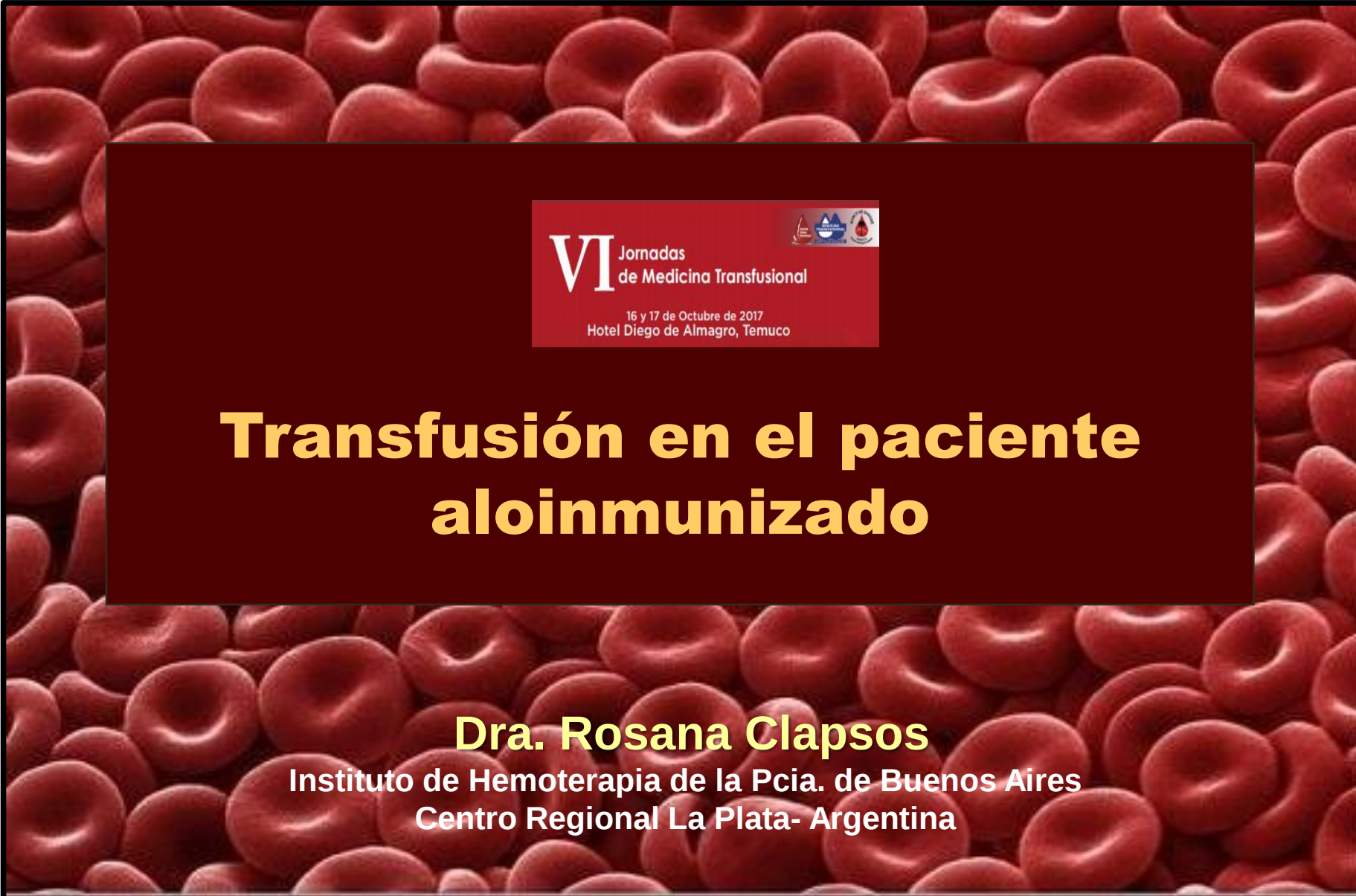




VI Jornadas
de Medicina Transfusional



16 y 17 de Octubre de 2017
Hotel Diego de Almagro, Temuco

Transfusión en el paciente aloimmunizado

Dra. Rosana Clapsos

Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires
Centro Regional La Plata- Argentina



Aloinmunización en pacientes

- Definición:

El paciente aloinmunizado / sensibilizado es aquel que desarrollo anticuerpos antieritrocitarios distintos al ABO después de algún evento sensibilizante (embarazo, transfusiones, trasplante)



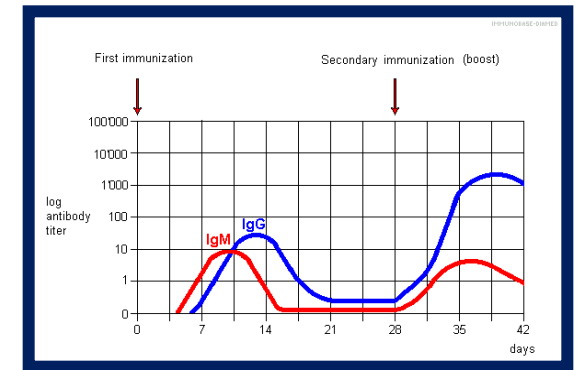
Aloinmunización en pacientes impacto clínico

- Retrasa y dificulta la administración de unidades compatibles
- Dificulta la interpretación de las pruebas transfusionales
- Interfiere en la detección de nuevos aloanticuerpos
- Ocurrencia de hemolíticas tardías (40%)
- 25-64% de Acs. no detectables con el tiempo



Aloinmunización en pacientes

- **Respuesta Primaria:** 7 – 10 días de la transfusión.
- **Respuesta Secundaria** (de memoria): 2 - 7 días de la transfusión
- **Registros previos:**
 - Aportan datos acerca de ac. relevantes, reacciones adversas, etc.
 - El 30% al 35% se torna indetectable en menos de un año y casi el 50% después de 10 años .
 - Los pacientes con antecedentes de aloac. significativos siempre deberán recibir sangre sin el o los correspondientes antígenos.





I.S.B.T.

International Society of Blood Transfusion

- **36** sistemas de grupos sanguíneos
 - **308** antígenos eritrocitarios
 - **Todos son inmunógenos**

Updated February 2017



Anticuerpos antieritrocitarios clínicamente Significativos

CARACTERISTICAS

- Aquellos que reducen la sobrevivencia de los glóbulos rojos transfundidos.
- Aquellos que causan Enfermedad Hemolítica Perinatal.
- Los que reaccionan a 37°C.
- Los que reaccionan en la prueba antiglobulínica indirecta (PAI; TAG; etc)
- Para estimar el significado clínico de la especificidad de los anticuerpos antieritrocitarios es necesario recurrir a las revisiones bibliográficas al respecto.



Selección de sangre en pacientes con Aloanticuerpos

- Las unidades seleccionadas deben ser compatibles con el aloanticuerpo.
- Las unidades deben carecer el antígeno al cual esta dirigido el aloanticuerpo



Aloinmunización Eritrocitaria

- Especificidad del/los Anticuerpo/s
- Concentración y avidéz del Ac.
- Capacidad de activar el Sist. complemento
- Amplitud térmica del Ac. (≤ 30 C, poco significativo).
- Clase de Inmunoglobulina/subclase del Ac.
- Densidad de sitios antigénicos en la membrana eritrocitaria.
- Volumen de eritrocitos administrados
- Sustancias solubles de grupos sanguíneos (pueden neutralizar al Ac., Ej. Sustancia Lewis).



Aloinmunización Eritrocitaria

Pacientes en riesgo

- **Gestantes**
- **Pacientes Oncohematológicos**
- **Pacientes con hemoglobinopatías**
- **Pacientes con AHAI**
- **Manejo de la urgencia transfusional**



Aloinmunización Eritrocitaria

Factores predisponentes y causas



- Pacientes "No Respondedores"
- Pacientes "Respondedores"
- Pacientes "Hiperrespondedores"

Factores genéticos y adquiridos

- Edad
- Dosis y diversidad genética (antigénica)
- Inmunogenicidad del Ag.
- Sistema HLA-Clase II (DRB1* 13)

Factores de riesgo

- sexo femenino,
- diabetes mellitus, tumores sólidos y antecedentes de TCPH
- Sme. Linfoprolif.
- Procesos inflamatorios bacterianos y virales



Riesgo de Aloinmunización

Pacientes dependientes de transfusiones:

- Hemoglobinopatías : drepanocitosis y talasemias.
- Anemias aplásicas.
- Síndromes mielodisplásicos
- Anemias crónicas congénitas.

Incidencias de aloinmunización

Donantes sanos	Pacientes en general	Politransfundidos
0.2%	1-1.5%	8-76%



Riesgo de Aloinmunización

Red –blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions.. Vox Sanguinis (2012) 102, 144-149 S.Zalpur, et al.. Department of Immuno-Hematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center , Leiden, The Netherlands.

- Periodo de enero 2005 a diciembre de 2009 (3002 pacientes)
- Fenotipo Rh +K es mandatorio por Norma en Holanda en mujeres en edad fértil $\leq$ 45 años.
- **Conclusiones:**
 - 1% con 5 unidades
 - 2 - 4 % con 10 unidades
 - 5 - 6 % con 40 unidades

El riesgo de la aloinmunización primaria (menos 2 semanas) incrementa al 6 % luego de recibir 40 unidades transfundidas.



Pacientes dependientes de transfusiones

La aloinmunización como un evento multifactorial

- Causas relacionadas con el receptor (**alelos HLA de clase II** : fenotipos HLA DRB1*11 y DRB1*13, polimorfismo del gen TRIM 21 sobre todo en drepanocito.).
- Inmunogenicidad y carga antigénica
- Inflamación sistémica
- Reducción de regulación de la actividad de las células T
- Diferencia de antígenos entre donantes y receptores (grupos étnicos)



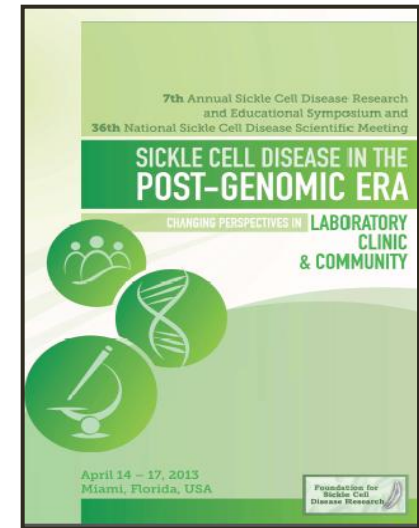
Pacientes dependientes de transfusiones

Hemoglobinopatías y transfusión

Incidencia de aloinmunización en pacientes con drepanocitosis

- 18 – 46 % en pacientes con Drepanocitosis
- 4 – 37 % en pacientes con Talasemia

(7 Simposio Anual de Sickle Cell Disease- Miami-2013)



- Es mayor en complicaciones agudas (14%): ACV, crisis oclusivas dolorosas, angina de pecho, oclusión de arteria retiniana



Pacientes dependientes de transfusiones

Hemoglobinopatías y transfusión

Factores determinantes

- Relacionados con los hemocomponentes
 - Citoquinas, virus , bacterias, otros
- Relacionados con el estado del paciente:
 - Fiebre
 - Hemolisis crónica
 - Aumento de Interferon
 - Aumento de IL 1 y 6

ESTADO DE INFLAMACION PERMANENTE



Pacientes dependientes de transfusiones

Hemoglobinopatías y transfusión

Incidencia de aloinmunización en pacientes con drepanocitosis

Gran Bretaña	Jamaica
• Se inmunizan el 76% • Mezcla de Acs. en 63% - Pacientes de raza negra - Donantes de raza blanca	• Se inmunizan sólo el 2.6% • No hay mezcla de Acs. - Pacientes de raza negra - Donantes de raza negra

Olujohungbe A. et al. "Red Cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease": a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom". Br. J. Haematol. 2001/ 113-216



Función del laboratorio de Inmunohematología

Objetivo

Alcanzar la seguridad transfusional al garantizar una tasa de supervivencia aceptable de los hemocomponentes seleccionados para un receptor específico sin causarle efectos adversos.



Función del laboratorio de Inmunohematología

Si se detectan anticuerpos :

- ✚ Determinar el significado clínico según especificidad .
- ✚ Estrategias para la selección de sangre a transfundir.
- ✚ Estrategias para la prevención de aloinmunización en pacientes dependientes de transfusión.



Importancia clínica según especificidad

Clínicamente significativos		
ABO	→	RHT <u>intravascular</u> graves
Rh	→	RHT inmediatas y retardadas
<u>Kell</u>	→	RHT inmediatas y retardadas
<u>Kidd</u>	→	RHT inmediatas y retardadas
<u>Duffy</u>	→	RHT inmediatas y retardadas
S, s, U	→	RHT inmediatas y retardadas
<u>Vel</u>	→	RHT inmediatas - graves
PP ₁ pk	→	RHT inmediatas - graves



Recomendaciones para la selección de eritrocitos

Daniels G. National Blood Service . U. K.

Eritrocitos carentes del antígeno	<u>Anti-ABO,-Rh,-K,-Kidd,-Duffy,-S,</u> -s, -U, Co^a, -Vel, -P, -PP1p^k
Eritrocitos “compatibles” con prueba cruzada a 37°C en TAG	Anti-Le, -A₁, -P₁, -Lu^a, -Do^a, -Do^b, -M, -N

Recomendaciones para la selección de eritrocitos

Daniels G. National Blood Service . U. K.

Significativos si reaccionan a 37°C	Significativos algunas veces	BENIGNOS
Le^a M, N P₁ Lutheran A₁ Sd^a	Yt^a Ge Gy^a Hy At^a Colton Cromer Dombrock Indian Jr^a Lan LW Sciana	Chido/Rodger S JMH Knops Bg Xg Cs^a Yk^a



Riesgo de Aloinmunización

IMMUNOBASE-DIAMED

Immunogenicity

Name	System	Immunogenicity
K	Kell	10%
c	Rh	4%
E	Rh	3.3%
k	Kell	1.5%
e	Rh	1.1%
Fya	Duffy	0.5%
C	Rh	0.2%
Jka	Kidd	0.1%
S	MNS	0.08%
Jkb	Kidd	0.03%
s	MNS	0.06%

La aloinmunización a los antígenos Rh (D, E, C, c, e) y K comprenden la mayoría de las especificidades encontradas.



Riesgo de Aloinmunización

90 veces mas
inmunogeno

13 veces mas
inmunogeno

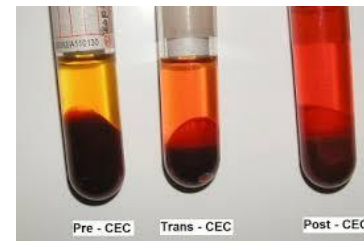
Antígeno	Score
K	1.000
Cw	0.700
Lu ^a	0.400
Jk ^a	0.370
E	0.350
V	0.210
Le ^a	0.160
P1	0.120
c	0.097
M	0.090
Le ^b	0.089
e	0.071
Fy ^a	0.064
C	0.055
s	0.014
S	0.013
N	0.007
Fy ^b	0.005
Jk ^b	0.004



Importancia clínica de los Acs. Eritrocitarios

Función del laboratorio de Inmunohematología

- ✚ Determinar el significado clínico según especificidad .
- ✚ Estrategias para la selección de sangre a transfundir.
- ✚ Estrategias para la prevención de aloinmunización en pacientes dependientes de transfusión.





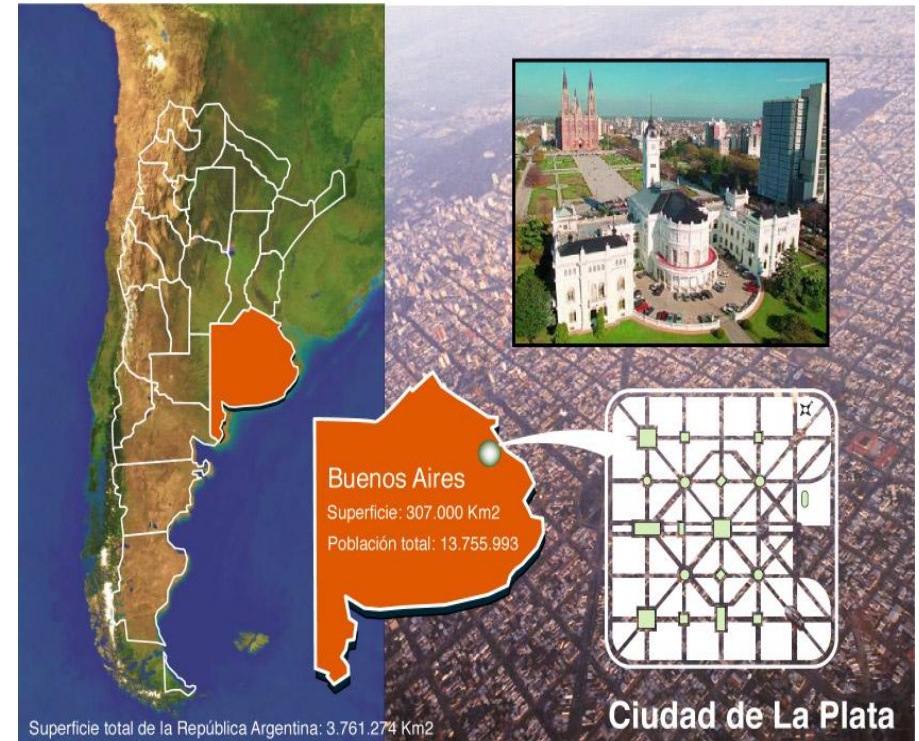
Donantes con tipificación eritrocitaria extendida (BDF)

SELECCION:

- ☐ Edad: entre los **20 y 55** años.
- ☐ Residencia.
- ☐ Donaciones anteriores.
- ☐ Grupo sanguíneo ABO.

ANTÍGENOS ESTUDIADOS :

- Rh (C, c, E, e) , antígenos K, k, Kp^a, Kp^b, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, N, S, s
- Lu^a, Lu^b, C^w, P₁ , Le^a, Le^b y Di^a.





Donantes con tipificación eritrocitaria extendida

Rh (D) GRUPO ABO				
		+	-	Total
	O	2018	347	2365
	A	922	164	1086
	B	192	32	224
	AB	66	13	79
	TOTAL	3198	556	3754

Anticuerpos clínicamente significativos

Laboratorio de Inmunohematología



PACIENTE

Manejo de pacientes aloinmunizados



Algunas estrategias....



Importancia clínica de los Acs. Eritrocitarios

Función del laboratorio de Inmunohematología

- Win, N. *Provision of red cell transfusion support for transfusion dependent patients.*

Clinical guidelines and policies from NHSBT (Sociedad Britanica de Medicina Transfusional).
Information document 150/1.1. 2011.



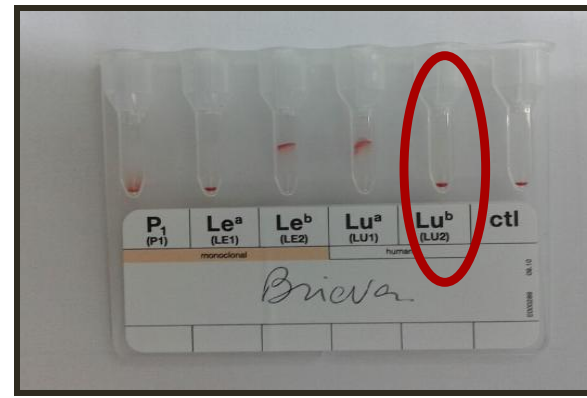
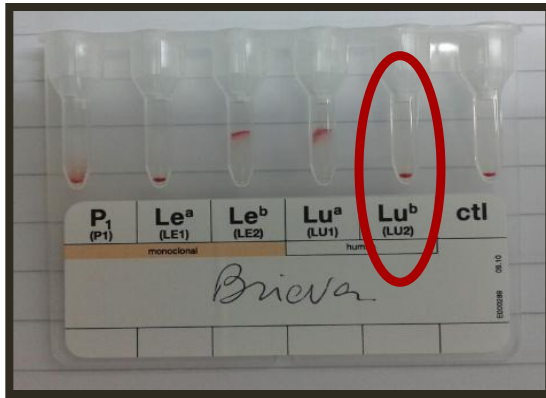


Donantes con tipificación eritrocitaria extendida B.D.F.



Algunos ejemplos.....

Estrategias para la prevención de aloinmunización



- Frecuencia del Fenotipo Lu (a+b-) : **0, 01 %**
- Frecuencia del Fenotipo Lu (a-b-) : **extrm. raro**

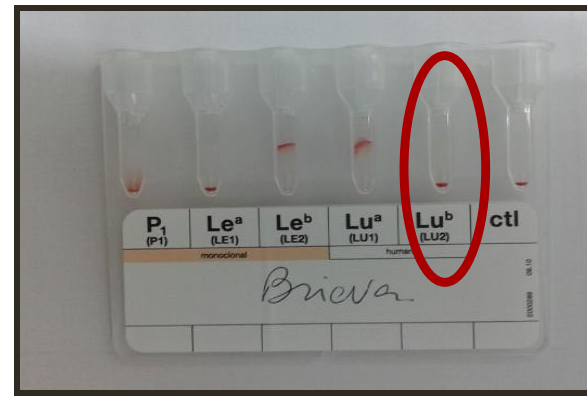
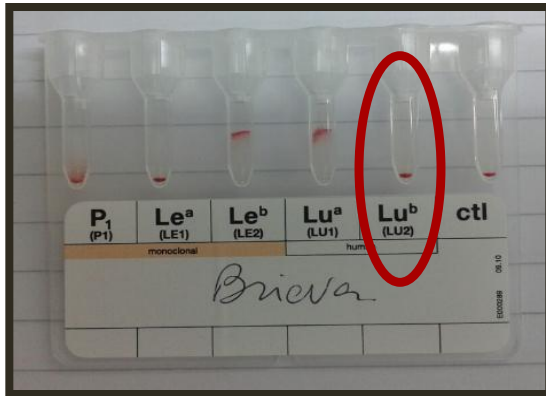


Riesgo de Aloinmunización



Antígeno	Score
K	1.000
Cw	0.700
Lu ^a	0.400
Jk ^a	0.370
E	0.350
V	0.210
Le ^a	0.160
P1	0.120
c	0.097
M	0.090
Le ^b	0.089
e	0.071
Fy ^a	0.064
C	0.055
s	0.014
S	0.013
N	0.007
Fy ^b	0.005
Jk ^b	0.004

Estrategias para la prevención de aloinmunización



- Frecuencia del Fenotipo Lu (a+b-) : **0,01 %**
- **Entonces:**
- **Transfundir con Fenotipo Lu (a-b+) : 92,4%**
- Fenotipo Lu (a+b+) : 7,5%



Estrategias para la prevención de aloinmunización

- Paciente : A Rh(D) negativo rr
- Fenotipo **Fy(a-b-)**

Name	System	Immunogenicity
D	Rh	70%
K	Kell	10%
c	Rh	4%
E	Rh	3.3%
k	Kell	1.5%
e	Rh	1.1%
Fya	Duffy	0.5%
C	Rh	0.2%
Jka	Kidd	0.1%
S	MNS	0.08%
Jkb	Kidd	0.03%
s	MNS	0.06%

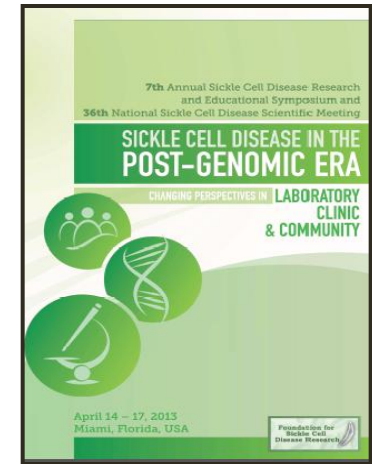
- **Entonces:**
- Transfundir con Fenotipo Fy (a-b+) : 32%



Protocolo de prevención de Aloinmunización

- Utilizar unidades idénticas en Fenotipo Rh y K
- Cuando sea posible , extender Jk (Jka) , Fy(a) y S

- 7° Simposio Anual de Sickle Cell Disease- Miami-2013



Protocolo utilizado

- **En varones:** unidades idénticas en Fenotipo Rh y K
- **En niñas y mujeres en edad fértil:** Fenotipo Rh, K , Jk (Jka), Fy (Fya)

Protocolo de prevención de Aloinmunización

- **En niñas y mujeres en edad fértil (hasta 50 años):**
 - Respetar Fenotipo Rh (D, C, c, E, e) y K.
- **En pacientes con soporte transfusional crónico:**
 - Respetar Fenotipo Rh (D, C, c, E, e) y K.
 - Tras la aparición de anticuerpo respetar Jk, Fy , S.
- **Con disparidad antigenica:**
 - En R_0 , entonces transfundir rr
 - No se respetara Fy(a-b-) y U- a menos que tenga acs

Protocolo de prevención de Aloinmunización

ÉXITO

- Trabajo en equipo: entre el Hospital y el Centro Regional
- Colaboración conjunta en la fidelización de donantes
- Educación al paciente y familiares
- Genotipificación por técnicas de BM a pacientes
- Necesidad de fenogenotipificación a gran escala de donantes
- Máximo beneficio / mínimo costo : UTOPIA



Selección de sangre en pacientes con Aloanticuerpos en urgencias

Algunas estrategias.....



Aloinmunización Eritrocitaria

- En la urgencia
 - Actuar sobre las causas de sangrado
 - Técnicas de ahorro de sangre



Aloinmunización Eritrocitaria

- En la urgencia
 - Unidades heterocigotas para el Ag. en cuestión.
 - Solicitud de unidades Ag negativo a redes nacionales e internacionales



Selección de sangre en pacientes con Aloanticuerpos en urgencias

Ej : en complicación intra quirúrgica (Anti-Jk^a)

Algunas estrategias....

- **Hemorragia leve y controlada:** unidades antígeno negativas
- **Hemorragia grave (Transfusión masiva):**
 - comenzar con unidades antígeno positivo **Unidades Jk(a+)**
 - cuando se controla la hemorragia usar unidades heterocigotas al ag.
Unidades Jk(a+b+)
 - Totalmente estable, usar unidades antígeno negativo **Unidades Jk(a-)**



Recomendaciones para la selección de eritrocitos

Daniels G. National Blood Service . U. K.

Para administrar eritrocitos incompatibles

-IgG I.V. 0.4 grs/Kg + Hidrocortisona 100 mgs. I.V.

entre 6-8 horas antes de la transfusión



- Repetir a las 24 hs.

-Transfundir lentamente

- Monitorear al paciente todo el tiempo



Aloinmunización Eritrocitaria

Para administrar eritrocitos incompatibles

- En la urgencia
 - Administración de 400 mg/kg peso IgIV +
 - 500 mg hidrocortisona

(Kohan AI, y col. Management of Severe Transfusional Problem in a Patient with Alloantibody to Kpb(K4). Vox Sang 1990;59:216-217).



[J Med Case Rep.](#) 2015 May 15;9:112. doi: 10.1186/s13256-015-0607-7.

A challenging case of pregnancy with placenta accreta and very rare irregular antibodies versus Cromer blood group system: a case report.

[Busani S](#)¹, [Ghirardini A](#)², [Petrella E](#)³, [Neri I](#)⁴, [Casari F](#)⁵, [Venturelli D](#)⁶, [De Santis M](#)⁷, [Montagnani G](#)⁸, [Facchinetti F](#)⁹, [Girardis M](#)¹⁰.

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Modena, Italy

INTRODUCTION: This report describes the challenges of treating a pregnant woman who had a rare case of critical placenta accreta with concurrent Cromer system anti-Tc(a) and anti-Kidd A alloantibodies. No previous case of such alloimmunization in a patient with placenta accreta has been reported.

CASE PRESENTATION: A 28-year-old African woman with anti-Cromer Tc(a) antibodies, anti-Kidd A antibodies

CONCLUSIONS: To the best of our knowledge, this is the first report of an alloimmunized patient with two different alloantibodies and concurrent high risk of bleeding because of placenta accreta. The close collaboration among obstetricians, anesthesiologists, interventional radiologists, blood bank pathologists and intensive care doctors prevented serious consequences in this patient. The exceptional feature of this case is the patient's double risk: the placenta accreta and the inability to transfuse compatible blood. These two extreme situations challenged the multidisciplinary medical team.

prevented serious consequences in this patient. The exceptional feature of this case is the patient's double risk: the placenta accreta and the inability to transfuse compatible blood. These two extreme situations challenged the multidisciplinary medical team.



Aloinmunización Eritrocitaria

Para administrar eritrocitos incompatibles

Vox Sang 1990;59:216-217

© 1990 S. Karger AG, Basel
0042-9007/90/00594-0216 \$ 2.75/0

Management of a Severe Transfusional Problem in a Patient with Alloantibody to Kp^b (K4)

Abstract. The case of a 58-year-old male with severe anemia after hemicolectomy is described. The patient proved to be Kp(b-), and the serum contained anti-Kp^b. Because no Kp(b-) donors were available, two incompatible units are administered after intravenous gammaglobulin (400 mg/kg/day) and hydrocortisone (500 mg). The tolerance was good, without signs of increased red cell destruction. Pending the arrival of compatible blood from the American Red Cross, the hematocrit reached 18%, and the direct antiglobulin test remained negative.

Abstract. The case of a 58-year-old male with severe anemia after hemicolectomy is described. The patient proved to be Kp(b-), and the serum contained anti-Kp^b. Because no Kp(b-) donors were available, two incompatible units are administered after intravenous gammaglobulin (400 mg/kg/day) and hydrocortisone (500 mg). The tolerance was good, without signs of increased red cell destruction. Pending the arrival of compatible blood from the American Red Cross, the hematocrit reached 18%, and the direct antiglobulin test remained negative.

Recomendaciones para la selección de eritrocitos

Daniels G. National Blood Service . U. K.

Significativos si reaccionan a 37°C	Significativos algunas veces	BENIGNOS
Le^a M, N P₁ Lutheran A₁ Sd^a	Yt^a Ge Gy^a Hy At^a Colton Cromer Dombrock Indian Jr^a Lan LW Sciana	Chido/Rodger S JMH Knops Bg Xg Cs^a Yk^a



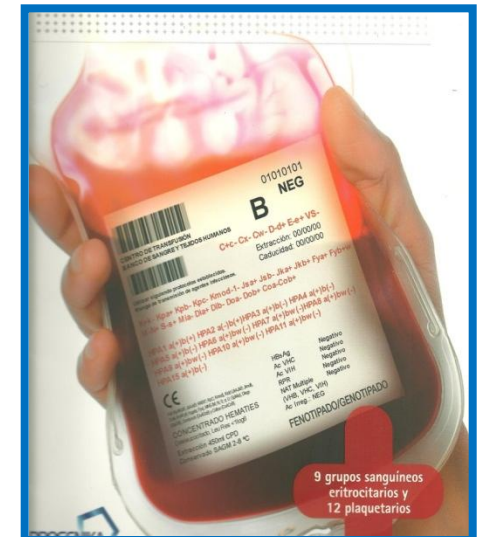
Qué vamos a transfundir si....?

- **Si el anticuerpo identificado tiene significado clínico incierto?**
- **Si no pudimos determinar la especificidad exacta del anticuerpo?**
- **Si no tenemos hematíes carentes del antígeno?**



Algunas estrategias

- Considerar la autotransfusión
- Buscar entre los familiares (hermanos)
- Consultar listado de donantes nacionales o internacionales.
- Estudiar la capacidad lítica del anticuerpo:
 - Técnica de Monocitos en monocapa (MMA)
 - Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC)
 - Quimioluminiscencia (QL)
- **Genotipificación a gran escala de donantes.**



Dra. Rosana Clapsos



Panel Internacional de Donantes Raros (IRDP)

✚ 1966: Comenzó el IRDP bajo la dirección de la ISBT en el Laboratorio de Referencia Internacional de Grupos Sanguíneos en Bristol (G.B.).

✚ 1968: Primera edición del panel internacional de donantes de sangre de baja frecuencia. Contenía cerca de 300 donantes de 10 países.

✚ Actualmente: en E.E.U.U.(New York Blood Center y la A.A.B.B.), Israel, Japón, China, distintos países de Europa y Sud Africa.

✚ 60 centros de 27 países.

✚ **IRDP website : www.blood.co.uk/ibgri**



Transfusión del paciente aloinmunizado

Conclusiones

- Existen recursos para manejar la compleja situación que se genera ante un paciente aloinmunizado:
 - El conocimiento actual sobre el significado clínico de la gran mayoría de los acs. antieritrocitarios.
 - Ensayos *in vitro* para predecir la capacidad hemolítica de los acs.
 - Registros internacionales de donantes con fenotipos poco comunes
 - Las experiencias clínicas con ciertos anticuerpos de capacidad hemolítica incierta.



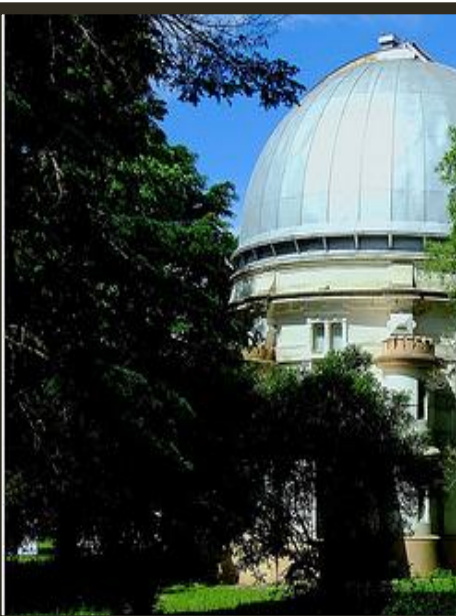
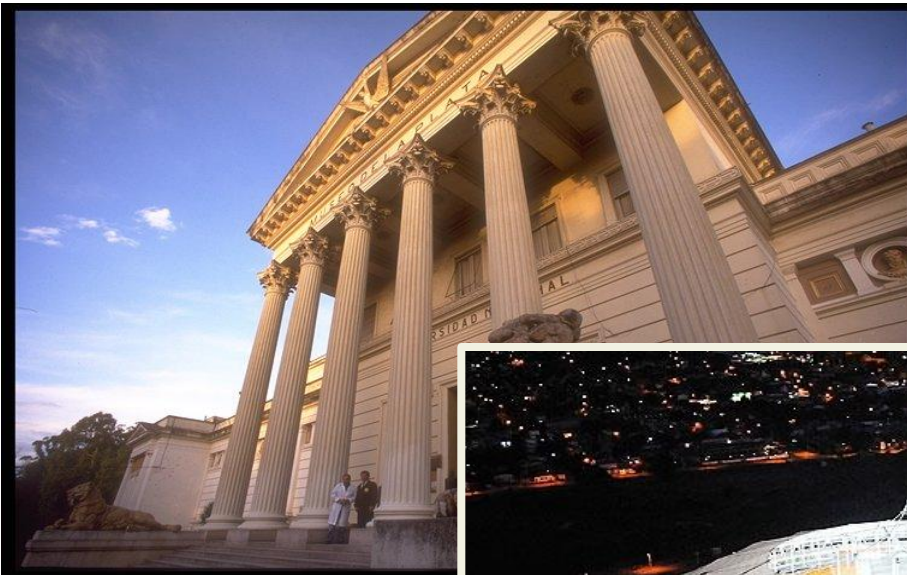


Transfusión del paciente aloinmunizado

Conclusiones

- Existen herramientas preventivas
 - ☐ Terapia transfusional restrictiva
 - ☐ Fenotipificación eritrocitaria extendida
 - ☐ Transfusión con unidades respetando los ags mas inmunogenos
 - ☐ Los eritrocitos más adecuados para una determinada etnia son siempre los de donantes de la misma etnia.





MUCHAS GRACIAS !!