

Aloinmunización en la drepanocitosis: una definición pendiente

Alloimmunization in sickle cell disease: a pending definition

Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

La transfusión de eritrocitos continúa siendo parte importante del tratamiento de la drepanocitosis donde la mayoría de los pacientes reciben transfusiones a lo largo de la vida de manera profiláctica o como parte del tratamiento de las crisis vasclusivas.

A pesar de sus beneficios, la principal complicación es la aloinmunización contra antígenos eritrocitarios, que se detecta entre el 20 % y el 40 % de los pacientes y los predispone a riesgos de reacciones postransfusionales hemolíticas o a la instauración del síndrome de hiperhemólisis, un fenómeno aun no bien dilucidado de alta mortalidad, en el que se destruyen tanto los hematíes transfundidos como los eritrocitos autólogos.¹

A partir de estas consideraciones, las investigaciones se centran en dar respuesta a tres interrogantes: ¿cómo prevenir la aloinmunización?; ¿por qué los pacientes con drepanocitosis tienen mayor frecuencia de aloinmunización que otros pacientes politransfundidos? y ¿existe algún biomarcador que permita predecir la respuesta de anticuerpos y clasificarlos en respondedores y no respondedores?

Prevención de la aloinmunización

La mayoría de los centros recomiendan compatibilizar la transfusión para los antígenos Rh (C, c, E, e) y el antígeno K, aun sin la presencia de anticuerpos, ya que los anticuerpos anti-Rh (C,E) y el antígeno K son los más frecuentemente identificados e involucrados en las reacciones hemolíticas. El fenotipaje extendido para otros sistemas como Duffy, (Fy), Kidd (Jk) y MNS (S, s) garantiza una disminución importante de la aloinmunización, pero no se ha convertido en una práctica habitual debido a la escasa disponibilidad de sangre compatible para todos los casos y que la menor frecuencia de aloinmunización para esos antígenos.²

Por otra parte, en los individuos descendientes de africanos se identifican variantes de grupos sanguíneos y ausencia de antígenos de alta incidencia que incorporan dificultades adicionales a la identificación de los anticuerpos y a la búsqueda de sangre compatible. Dentro de ellos, las más frecuentes se encuentran dentro del sistema Rh, en las variantes parciales de los antígenos D, el (hr^s) y en la ausencia de los antígenos Rh de alta incidencia como el Hr^B y RN, el antígeno U del sistema MNS y el Js^b del sistema KEL, donde en la mayoría de los casos se requiere del diagnóstico molecular para verificar el genotipo.³

Aloinmunización en pacientes con drepanocitosis

Está bien documentado que esta población de pacientes es la de mayores riesgos de aloinmunización pero no existen resultados concluyentes que expliquen este fenómeno.

La mayoría de las evidencias lo atribuyen a la inflamación crónica y la desregulación inmune que caracteriza a esta hemopatía. Los estudios han demostrado una relación entre la aloinmunización con diferentes estados inflamatorios como la reacción febril no hemolítica y el síndrome torácico agudo.⁴

Por otra parte, la hemolisis crónica conduce a la liberación de grupo hemo, los pacientes aloinmunizados expresan bajas concentraciones de hemoxigenasa-1, enzima citoprotectora que cataboliza el grupo hemo. Las células dendríticas derivadas de los monocitos en presencia de hemo libre inducen respuesta TH1 proinflamatoria.⁵

Otros grupos han encontrado una asociación con el fenotipo de células reguladoras T (TREG) y B (BREG), con la respuesta de anticuerpos en pacientes con drepanocitosis; específicamente una disminución de la función de las TREG con un aumento de IFN- γ acompañado de niveles bajos de IL-10 y células BREG incapaces de inhibir la producción de las citocinas proinflamatorias por los monocitos. Al parecer en estos pacientes existe un desbalance entre las células TREG y las efectoras que inducen el fenómeno inflamatorio.⁶

Respondedores y no respondedores

La respuesta de anticuerpos es un mecanismo multifactorial que dependen no solo de la predisposición del receptor sino también de las condiciones de almacenamiento de la unidad a transfundir, el tiempo de conservación y de las características intrínsecas del antígeno. No obstante, existen algunas evidencias que podrían aportar nuevos elementos relativos a la aloinmunización.

La exposición previa a antígenos miméticos en bacterias y virus es un fenómeno documentado. Algunas cepas de bacterias como *Escherichia coli* y *Shigella* expresan antígenos que mimetizan grupos sanguíneos eritrocitarios, capaces de inducir una respuesta de anticuerpos independiente a la transfusión. Otros microorganismos como el *Haemophilus influenzae*, *Yersinia pestis* y *Bordetella parapertussis* expresan estructuras con homología a los antígenos Kell, Duffy, y Kidd.⁷ Debido a que estas estructuras se expresan en péptidos lineales y no en proteínas tridimensionales la respuesta a estos agentes no induce anticuerpos detectables en Inmunohematología, pero sí predisponene a que en transfusiones posteriores estimulen una respuesta inmune específica.

Algunos haplotipos HLA se han asociado con la respuesta de anticuerpos en particular para los antígenos Fy^a y Kell.⁸ Otras investigaciones han encontrado asociaciones HLA con la respuesta de anticuerpos contra varios antígenos, lo que lo hace una herramienta útil a explorar para diferenciar grupos de riesgos. Sin embargo, la gran variabilidad HLA limita su generalización sin antes realizar las determinaciones en la población de pacientes a analizar.⁸

Estudios recientes han relacionado el polimorfismo del CD 81 como determinante en la respuesta de anticuerpos en pacientes drepanocíticos respondedores y no respondedores.⁹ El CD 81 participa en la activación del linfocitos B, forma un complejo correceptor con CD19 y CD21 que produce señales que actúan de forma sinérgica junto con las señales del complejo del receptor del linfocito B para el antígeno.

En conclusión, la aloinmunización dificulta la transfusión en los pacientes con drepanocitosis. Es necesario profundizar y esclarecer los mecanismos inmunes que participan en la respuesta de anticuerpos en este grupo de pacientes con vista a identificar grupos de riesgos y eventualmente buscar alternativas terapéuticas para disminuir la hiperreactividad inmune responsable de la producción de anticuerpos estimulados por la transfusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018;131(25):2773-81.

2. Compernelle V, Chou ST, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson CD, et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. *Transfusion*. 2018;58(6):1555-66.
3. Nance ST. Global definitions of rare donors. *ISBT Sci Ser*. 2013;8(1):23-7.
4. Ryder AB, Zimring JC, Hendrickson JE. Factors influencing RBC alloimmunization: lessons learned from murine models. *Transfus Med Hemother*. 2014;41:406-19.
5. Yazdanbakhsh K. Mechanisms of sickle cell alloimmunization. *Transfus Clin Biol*. 2015 August;22(3):178-81.
6. Yazdanbakhsh K, Shaz BH, Hillyer CD. Immune regulation of sickle cell alloimmunization. *ISBT Sci Ser*. 2017 Feb;12(1):248-53.
7. Hudson KE, Lin E, Hendrickson JE, Lukacher AE, Zimring JC. Regulation of primary alloantibody response through antecedent exposure to a microbial T-cell epitope. *Blood*. 2010;115:3989-96.
8. Noizat-Pirenne F, Tournamille C, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Pennec PY, Rouger P, et al. Relative immunogenicity of Fy^a and K antigens in a caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion* 2006;46:1328-33.
9. Tatari-Calderone Z, Tamouza R, Le Boudier GP, Dewan R, Luban NL, Lasserre J, et al. The association of CD81 polymorphisms with alloimmunization in sickle cell disease. *Clin Dev Immun*. 2013; 2013: 937846.

Recibido: 15 de julio de 2018.

Aprobado: 30 de julio de 2018.

Prof. DrC. Antonio Bencomo Hernández. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.

Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu