



Knowledge Articles
12.12.2019

IMUNO-HEMATOLOGIA

Knowledge Articles

Antígenos HLA Classe I expressos em hemácias

Produtos relacionados:

- ID-DiaCell I-II-III
- ID-DiaCell IP-IIP-IIIP
- ID-DiaCell I-II
- ID-DiaCell Pool
- ID-DiaPanel
- ID-DiaPanel-P
- DiaCell I-II
- DiaPanel

Introdução

Nossos reagentes de hemácias utilizados para pesquisa e identificação de anticorpos irregulares passaram a ser testados, durante o processo de produção, com um anticorpo monoclonal anti-HLA Classe I, para verificar a presença/ausência destes antígenos nas hemácias-teste.

As Perguntas e Respostas abaixo poderão ajudá-los a entender melhor a expressão destes antígenos nas hemácias.

1. Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leucocyte Antigen – HLA Class I*) em hemácias? Como?

Os antígenos HLA Classe I são os produtos dos genes do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC): *HLA-A*, *-B* e *-C*. Eles foram inicialmente detectados em leucócitos e posteriormente comprovados em praticamente todas as células nucleadas. Os glóbulos vermelhos maduros não são nucleados e normalmente não possuem antígenos HLA facilmente detectáveis, mas, ocasionalmente, certos antígenos HLA Classe I são expressos com força suficiente para serem detectados por aglutinação normal. Os precursores das hemácias possuem um núcleo e expressam antígenos HLA Classe I. É provável que os antígenos HLA Classe I nas hemácias representem os antígenos remanescentes presentes em maiores quantidades nos precursores nucleados¹.

2. Bg, HLA Classe I: o que há em um nome?

Em 1963, Seaman *et al*, descreveram uma variedade de antígenos de grupos sanguíneos bastante problemáticos, que eles chamaram de antígenos Bg (Bennet-Goodspeed)². Em uma série de publicações, foi descrita a forte correlação com os antígenos HLA nos leucócitos.

Bg^a está intimamente relacionado ao HLA-B7³, Bg^b corresponde ao HLA-B7 e Bg^c ao HLA-A28⁴.

As hemácias Bg (c+) podem também reagir com HLA-A2^{5/6} (conhecido por apresentar reação cruzada com HLA-A28).

Outros antígenos HLA Classe I que foram detectados nas hemácias incluem: HLA-A10, -B8, -A9, -B12, -B15⁷.

1. Rivera R et al. HLA antigens on red cells. Implications from achieving low HLA antigen content in blood transfusion. *Transfusion* 1986;26:375–81
2. Seaman et al. The reactions of the Bennet-Goodspeed group of antibodies tested with the AuotAnalyzer. *Br J Haematol* 1967;13:464-473.
3. Morton JA et al. The correlation of the Bg^a blood group with the HL-A7 leucocyte group: denmonstration of antigenic sites on red cells and leucocytes. *Vox Sang* 1969;17:536-547
4. Morton JA et al. Identification of further antigens on red cells and lymphocytes. Association of Bg^b with W17 (Te57) and Bg^c with W28 (Da15,Ba*). *Vox Sang* 1971;21:141–153.
5. Nordhagen R et al. Association between HLA and red cell antigens. An Autoanalyzer study. *Vox Sang*1974;26:97–106.
6. Nordhagen R et al Association between HLA and red cell antigens. VIII. Haemagglutinins in another series of cytotoxic anti-HLA-A2 sera. *Vox Sang* 1978;35:375–377.
7. Nordhagen et al. Association between HLA and red cell antigens. IV. Further studies of haemagglutinins in cytotoxic HLA antisera. *Vox Sang* 1977;32:82-89.

3. Porque não somente tipar para HLA e excluir esses doadores?

Muitos indivíduos nunca expressam HLA em suas hemácias, mesmo que carreguem o antígeno apropriado em seus leucócitos. Além disso, a expressão nas hemácias varia consideravelmente entre indivíduos e em um mesmo indivíduo ao longo do tempo. As hemácias podem ser negativas por meses ou ano e depois se tornarem positivas por um período semelhante (e vice-versa)⁸.

A exclusão de doadores de sangue apenas com base no seu tipo HLA levaria a uma exclusão de aproximadamente 25%, apesar de muitos deles não expressarem os antígenos em suas hemácias. Esse processo levaria a uma exclusão desnecessária de doadores de sangue.

4. O que sabemos sobre o significado clínico dos anticorpos contra o antígeno HLA Classe I expressos nas hemácias?

Geralmente esses anticorpos são considerados clinicamente benignos. A maioria dos sorologistas os veem como um incômodo, apresentando reações positivas "indesejadas" na pesquisa de anticorpos e/ou em provas cruzadas.

O anti-HLA-B7 é bastante comum: incidência de 1,5% na população em geral⁹ até 10% em pacientes politransfundidos e durante a gravidez.

Portanto, existe um desejo geral de ter hemácias livres de antígenos HLA Classe I quando usadas em procedimentos de pesquisa de anticorpos.

No entanto, existem dados na literatura relatando tanto reações transfusionais hemolíticas imediatas ou tardias¹⁰ /11.

Os anticorpos HLA não foram implicados na DHPN.

5. Em resumo, alguns fatos práticos:

- A expressão muito forte de antígenos HLA Classe I em hemácias de indivíduos sadios é rara, mas tem sido descrita
- Somente hemácias HLA+ com expressão relativamente forte irão reagir com a maioria das amostras contendo anti-HLA (geralmente, mas não exclusivamente, anti-HLA-B7)
- Somente os anti-HLA muito fortes reagirão também com hemácias com antígenos HLA Classe I expressos fracamente. Tais soros geralmente contêm misturas de anticorpos HLA
- Os antígenos HLA Classe I não são destruídos nem por enzimas tradicionais (bromelina, papaína, tripsina, ficina...) tampouco pelo uso de reagentes sulfídricos, tais como: 2-ME, DTT ou AET.
- O número de antígenos HLA Classe I nas hemácias reduz com o envelhecimento destas células¹².
- Antígenos HLA podem ser clivados das hemácias pelo uso de cloroquina ou EDTA/cloreto de glicina (referências)

8. Nordhagen R. Association between HLA and red cell antigens. V. A further study of the nature and behavior of the HLA antigens on red blood cells and their corresponding haemagglutinins Vox Sang 1978;35:58-64.

9. Marshall JV. The Bg antigens and antibodies. Can J Med Technol 1973;35:26

10. Benson K et al. Acute and delayed hemolytic transfusion reactions secondary to HLA immunization. Transfusion 2003;43:753-757

11. Takeuchi C et al. Delayed and acute hemolytic transfusion reactions resulting from red cell antibodies and red-cell reactive HLA antibodies. Transfusion 2005;45:1925-1929.

12. Botto M et al. HLA class I expression on erythrocytes and platelets from patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and from normal subjects. Br J Haematol 1990;75:106-111.

6. Quais são as mudanças e como serei afetado?

- Deixamos de utilizar os antissoros policlonais HLA na triagem de hemácias para produção
- Passamos a utilizar um anticorpo monoclonal humano anti-HLA Classe I
- Durante a validação, este anticorpo monoclonal demonstrou ter reagido com hemácias previamente classificadas como negativas com antissoros policlonais HLA e ter causado problemas, especialmente, com amostras de mulheres grávidas.
Desta forma, você poderá notar uma redução de problemas relacionados ao “Bg”.
- Nosso objetivo não é detectar todos, tampouco as expressões mais fracas de HLA Classe I. Isto significa que, em casos raros onde um paciente possa vir a apresentar um anti-HLA muito forte, poderia reagir com uma hemácia HLA+ muito fraca, declarada como negativa usando o anticorpo monoclonal anti-HLA Classe I.
- Hemácias identificadas como positivas com o anticorpo anti-HLA Classe I não serão utilizadas nos reagentes destinados à Pesquisa de Anticorpos
- Nos Painéis de Identificação de Anticorpos até três células serão aceitas. Elas serão, a partir deste momento, identificadas como HLA+ na coluna Antígenos Especiais da Tabela de Antígenos. Hemácias com nenhuma informação foram testadas como negativas
 - Com estas mudanças você notará uma redução dos problemas “Bg”.
 - Devemos sempre considerar durante a identificação de anticorpos que reações fracas inexplicáveis podem ser decorrentes de outros anticorpos, especialmente anticorpos Dombrock¹³

Estamos convencidos que esta melhoria na tipagem do HLA Classe I das hemácias usadas na produção irá melhorar a qualidade na detecção e identificação de anticorpos em amostras de pacientes e doadores.

Não deixe de nos contatar, em caso de dúvidas ou sugestões adicionais, visando a melhoria de nossos processos.

Cordialmente,

Bio-Rad Laboratories

Paul Aerts
Gerente de Assuntos Científicos
Divisão de Imuno-hematologia - Bio-Rad Suíça

¹³ Baumgarten R et al. Recurrent acute hemolytic transfusion reactions by antibodies against Do^a antigens, not detected by cross-matching Transfusion 2006; 46:244-249.