

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA ALOIMUNIZAÇÃO MATERNO-FETAL E EM REAÇÕES HEMOLÍTICAS PÓS-TRANSFUSIONAIS

Héctor Costa Silveira^a, Carina Michelon Miotto^{a*}

a) Curso de Biomedicina, Centro Universitário da Serra Gaúcha - FSG

Informações de Submissão

* Autor correspondente (Orientador)
Carina Michelon Miotto, endereço: Rua Os
Dezoito do Forte, 2366 - Caxias do Sul - RS -
CEP: 95020-472
Fonte *Times New Roman* 10 de cor preta,
alinhamento à direita, espaçamento 1,0.

Palavras-chave:

Aloimunização, reações hemolíticas pós-
transfusionais, aloanticorpos, doença
hemolítica perinatal, antígenos eritrocitários

Resumo

Atualmente a imunohematologia têm sido de grande importância para a medicina transfusional, pois auxilia na detecção dos grupos sanguíneos, na detecção da presença de aloanticorpos, antígenos eritrocitários, entre outros, proporcionando uma maior segurança e eficácia dos testes pré-transfusionais e detecção precoce de doenças hemolíticas e reações pós-transfusionais. Sendo assim torna-se necessários conhecer e entender os mecanismos imunológicos das aloimunizações materno-fetais e nas reações hemolíticas pós-transfusionais. O presente estudo utilizou de pesquisas em artigos científicos, livros e sites para a sua realização e teve por finalidade trazer um pouco mais sobre os mecanismos de resposta do sistema imune frente aos antígenos eritrocitários reconhecidos como sendo estranhos e nocivos ao organismo, e quais os malefícios que essas reações podem causar aos pacientes.

1. INTRODUÇÃO

A imunohematologia é uma ciência que engloba áreas como a bioquímica, genética, hematologia e imunologia, que estuda os grupos sanguíneos, antígenos eritrocitários e seus respectivos anticorpos, a fim de auxiliar a medicina na prática transfusional e em diagnósticos de patologias relacionadas a reações hemolíticas mediadas por mecanismos imunológicos e interações antígeno-anticorpo. Em meados do início do século XX, foram sendo aplicados conhecimentos científicos para a realização de práticas transfusionais, mas somente no ano de 1901 que os grupos sanguíneos A, B e O foram descobertos por Karl Landsteiner e o grupo AB por Decastello e Sturli em 1902. Atualmente são descritos antígenos eritrocitários dispostos em 30 sistemas. (Oliveira, et. al., 2013, p.65)

Em resposta incomum a presença desses antígenos eritrocitários, existem os aloanticorpos, que são anticorpos que surgem a fim de combater um antígeno alotípico de outro membro da própria espécie. Os aloanticorpos correspondentes aos antígenos eritrocitários podem ser divididos em dois tipos: os naturais e os imunes. Os naturais surgem a partir de estímulos espontâneos de bactérias da microbiota normal do intestino expressando moléculas homologas aos antígenos eritrocitários. Os imunes podem aparecer em casos de reações hemolíticas pós-transfusionais devido a transfusão de sangue incompatível e em caso de gestações heteroespecíficas causando a chamada de Doença Hemolítica do Recém-Nascido ou Doença Hemolítica Perinatal, esses anticorpos são geralmente da classe IgG. (Oliveira, et. al., 2013, p. 50;51).

Segundo a Associação Beneficente de Coleta de Sangue (COLSAN), o grupo sanguíneo de maior relevância é o ABO, localizado no braço longo do cromossomo 9, possui três genes alelos: o gene A que expressa o antígeno A, o gene B que expressa o antígeno B, o gene AB que expressa os antígenos A e B e o gene O que não expressa nenhum antígeno. O segundo grupo sanguíneo de maior importância clínica é o sistema Rh que possui o antígeno D, este define se a pessoa é Rh positiva (possui o antígeno D), ou Rh negativa (não possui o antígeno D) e é de grande interesse clínico, pois é o mais imunogênico e um dos principais responsáveis pelos casos de Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), de anemias hemolíticas autoimunes e reações hemolíticas pós-transfusionais. O sistema Rh possui 45 antígenos, porém os mais clinicamente significativos são os antígenos D, d, E, e, C, c. Existem mais de 500 antígenos eritrocitários, além dos grupos ABO e Rh, dentre estes alguns mais imunogênicos e de maior importância clínica como os grupos Kell, Kidd, Duffy, MNS, Diego e Lewis que podem desencadear respostas imunes e produção de aloanticorpos contra os respectivos antígenos eritrocitários podendo também causar reações como as já mencionadas.

Para Isabelle, et. al. (2017) Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), ocorre quando os eritrócitos do feto são destruídos por aloanticorpos IgG transplacentários, provindos de respectivos antígenos eritrocitários maternos, podendo causar hidropsia, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e kernicterus no recém-nascido. Os casos mais graves envolvem o antígeno D do grupo Rh (RhD), por ser o mais imunogênico e causar doença hemolítica. Mesmo sendo o antígeno D o mais imunogênico, mais de 50 outros tipos de antígenos eritrocitários podem ser causadores da DHPN.

A aloimunização dos eritrócitos pode ser uma complicação fatal em pacientes que recebem transfusões sanguíneas terapêuticas, geralmente causando reações hemolíticas agudas ou tardias, provocando anemias hemolíticas, insuficiência renal e podendo levar o indivíduo a óbito. O presente estudo tem por finalidade, colocar os principais pontos de importância clínica envolvendo os fatores e mecanismos imunológicos nas aloimunizações materno-fetais e nas reações hemolíticas relacionadas a transfusões sanguíneas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

b) Mecanismos imunológicos das aloimunizações

Além dos principais antígenos de grupos sanguíneos como ABO e Rh, as hemácias também expressam outros antígenos de superfície, sendo eles na forma de carboidratos, proteínas ou peptídeos e possuindo funções estruturais e fisiológicas de homeostasia aos eritrócitos. Estes antígenos também possuem a capacidade de induzir a aloimunização, exigindo uma grande atenção na medicina transfusional. Enquanto os anticorpos anti-A e anti-B aparecem de forma natural no soro após os primeiros meses de vida, os anticorpos correspondentes aos determinados antígenos de superfície costumam aparecer mediante a uma exposição estrangeira, normalmente após transfusões sanguíneas, gestações ou transplantes de órgãos. (Gehria&Tormeya, 2014).

Para Zimring & Hudson (2016) embora os aloanticorpos sejam o efêtor imune final da aloimunização humoral, os fundamentos celulares do sistema imunológico que levam à produção final de aloanticorpo são complexos, incluindo o consumo, processamento e apresentação de antígenos, biologia de linfócitos T e linfócitos B. Além disso, esses processos celulares diferem em certa medida em relação aos eritrócitos transfundidos em comparação com outras barreiras imunes melhores.

Segundo Ansart-Pirenne et. al. (2005), em um primeiro momento os anticorpos tentam facilitar a remoção destes antígenos estranhos, que são reconhecidos como sendo agentes patogênicos, por captura, assim permitindo a sua degradação mais elevada por células fagocíticas que expressam os receptores de Fc ou complemento. Clinicamente os mais

envolvidos são na sua maioria anticorpos sistemas imunes dos grupos Rh, Kell, Duffy, Lewis Kidd, Diego e MNS. As reações hemolíticas pós transfusionais são o resultado de uma cascata imunológica iniciada quando ocorre a primeira introdução do antígeno incompatível na circulação do receptor durante a transfusão. O início desta cascata é dependente das características antigênicas de incompatibilidade do mesmo, geralmente, existem dois tipos de antígenos: antígenos T-independentes capazes de induzir a produção de anticorpos na ausência de estimulação das células T, células B diretas e antígenos T-dependentes de estimulação de uma resposta imune envolvendo linfócitos, estes tipos de antígenos também servem para os antígenos eritrocitários. A resposta a antígenos T-independentes leva muitas vezes a produção de IgM, e a ausência de indução de linfócitos B. Este é o caso dos antígenos de polissacáridos ABO e Lewis, por exemplo. Estes antígenos são estruturas de carboidratos ligados a glicoproteínas ou glicolipídios de membranas celulares. Os genes responsáveis pela sua síntese são capazes de catalisar a glicosil-transferase e a transferência específica de um açúcar em forma ativada sobre um substrato aceitador adequado.

No caso de antígenos T-dependentes, proteicos, como é o caso por exemplo dos antígenos dos sistemas Rh, Kell, Kidd e Duffy, o início da resposta imune humoral depende do reconhecimento do antígeno por uma célula T. A sequência de eventos que levam à implementação em vez de uma resposta imune humoral dependente de T, requer a apresentação de antígeno a células T CD4. Esta apresentação pode ser fornecida pelos linfócitos B, uma vez que têm a capacidade de reconhecer antígenos e são particularmente eficientes na captura de antígenos solúveis de baixa concentração. Eles são realmente capazes de se concentrar na sua superfície e apresentá-los a células T CD4. No entanto, linfócitos B também podem capturar o antígeno concentrado na superfície de células dendríticas. Claramente a apresentação do antígeno para a célula T irá determinar se uma resposta imune é específica. (Ansart-Pirrenne et. al., 2005).

O processo que leva a um linfócito B a ser ativado e secretar o anticorpo que ele codifica é complexo, exigindo múltiplos componentes celulares e moleculares. Quando um antígeno estrangeiro é encontrado pelo sistema imunológico, pelo menos dois eventos ocorrem simultaneamente. Primeiro, as células apresentadoras de antígenos (APCs) através da fagocitose em curso podem influenciar tanto a especificidade quanto a magnitude de uma resposta imune. Uma vez que um antígeno é fagocitado por uma APC, proteínas são divididos em peptídeos, que são então carregados na fenda de principais moléculas do complexo de

histocompatibilidade II (MHCII) e são apresentados na superfície da APC. Em segundo lugar, os linfócitos B consomem o antígeno, em função do seu receptor de células B (BCR), que é uma imunoglobulina ligada à membrana, e pode ser posteriormente convertida em uma forma segregada se o linfócito B que se torna um plasmócito. (Figura 1) (Zimring & Hudson, 2016)

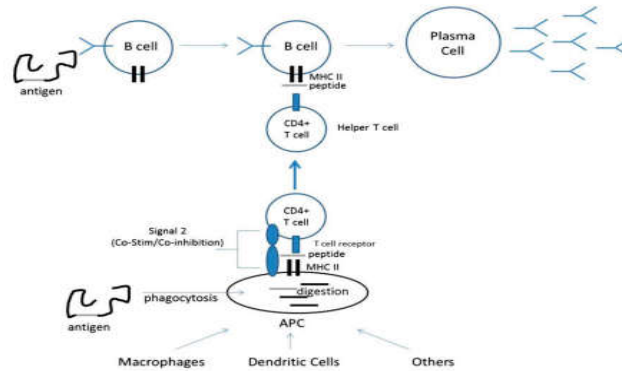


Figura 1: Diagrama geral da aloimunização humoral.

Fonte: Zimring J.C., Hudson K.E. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization.

Estes mecanismos do sistema imunológico para neutralização de algum processo infeccioso, ou de qualquer presença antigênica, servem também para as aloimunizações eritrocitárias, as quais o sistema imunológico reconhece os antígenos eritrocitários como sendo qualquer outro micro-organismo patógeno e nocivo ao corpo humano.

c) Aloimunização materno fetal

A Doença Hemolítica do Recém Nascido ou Perinatal (DHRN ou DHPN), começa na vida intra-uterina e podem afetar o feto ou o recém nascido. Clinicamente, pode apresentar-se como anemia hemolítica leve, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, ou manifesta-se como anemia grave com hidropisia e morte do feto. A DHPN pode ser causada por anticorpos de eritrócitos ABO de ocorrência natural, bem como anticorpos dirigidos contra antígenos D (Rh) e outros antígenos de grupos sanguíneos. Segundo a literatura, o antígeno RhD é o maior causador de aloimunização. Devido à introdução de imunoprofilaxia RhIgG para mulheres negativas a RhD, a frequência da aloimunização anti-D diminuiu fortemente. Outros antígenos eritrocitários como C, c, E, e, Kell, MNS, Duffy (Fy) e Kidd (Jk) podem ser responsáveis por aloimunização, causando a DHPN. Após anti-D; Anti-K,

Anti-c, Anti-Fya e Anti-E são as formas mais graves da doença. Estes anticorpos irregulares continuam a ser um problema, já que as imunoglobulinas profiláticas não estão disponíveis para prevenir a aloimunização por estes antígenos eritrocitários. (Sankaralingam et. al., 2016)

Segundo Aitken& Tichy (2015) o RhIG é um derivado de plasma humano que visa os eritrócitos positivo para o antígeno RhD (também chamado de antígeno D). Nos Estados Unidos e em outros países, o uso generalizado do RhIG reduziu marcadamente a ocorrência de doença hemolítica do feto e do recém-nascido, uma condição devastadora causada pela sensibilização, geralmente, do antígeno D de uma mulher grávida através da exposição aos anticorpos anti-D fetais (geralmente durante o desprendimento da placenta no trabalho de parto) que resulta em uma resposta imune materna que leva a hemólise grave no feto. A administração de rotina de RhIG com 26-30 semanas de gestação e, novamente, dentro de 72 horas após o parto demonstrou ser altamente efetiva na prevenção da aloimunização de Rh materna, com índices muito baixos de sensibilização ao antígeno D (na faixa de 0-2,2%) relatado em estudos múltiplos de mulheres em risco. Imunização por transfusões sanguíneas também podem contribuir para a doença hemolítica do recém-nascido

Nas últimas décadas pode-se observar uma evolução quanto aos pré-natais para uma devida medida profilática eficaz da doença, como o Ultrassom Doppler, exame capaz de avaliar o fluxo sanguíneo da placenta para o feto, facilitando a detecção precoce de anemia fetal e a realização de um tratamento prévio com transfusões de sangue intrauterinos (IUTs), auxiliando na diminuição da mortalidade fetal. No pós-natal, geralmente, o acompanhamento baseia-se no tratamento de anemias hemolíticas e hiperbilirrubinemia, esta é tratada por fototerapia intensiva, que diminui os níveis séricos de bilirrubina por foto-oxidação, convertendo a bilirrubina em uma substância solúvel em água. (Smits-Wintjens, et. al., 2008).

d) Reações Hemolíticas Pós-Transfusionais

A maioria dos eventos adversos de transfusão de sangue são mediados por imunidade e na maioria das vezes são graves. A aloimunização não só causa reações sintomáticas, células transfundidas também podem ser silenciosamente destruídas bem como para a rejeição do aloenxerto após transplantação. Inversamente, a gravidez e o transplante podem provocar imunidade que dificulta a transfusão terapia e causam mortalidade e

morbidade. As reações de transfusão prolongam a permanência hospitalar, requerem testes de diagnóstico e doadores. Anticorpos de eritrócitos passivos ou imunes podem causar as reações hemolíticas pós-transfusionais. Os anticorpos de HLA (antígeno leucocitário humano) podem destruir transfundidos de plaquetas de doadores aleatórios com ou sem concomitante reação febril de transfusão não hemolítica. Passivamente os anticorpos HLA obtidos a partir do plasma doador são importantes causa de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão. (Brand, 2016)

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que atualmente cada vez mais torna-se necessário conhecer e entender os mecanismos imunológicos das aloimunizações, sejam elas provindas de reações hemolíticas transfusionais ou materno fetais, a fim de melhorar a precisão dos testes pré-transfusionais e testes na gestação para assim diminuir o número de casos e melhorar o acompanhamento e tratamento dessas doenças.

Dessa maneira propõe-se a realização de novas pesquisas e estudos na área da imunohematologia, sempre visando o bem-estar da população e uma melhor qualidade de vida para aqueles que necessitam de uma atenção especial.

4. REFERÊNCIAS

AITKEN S.L., TICHY E.M. RhD immune globulin products for prevention of alloimmunization during pregnancy. **Am J Health Syst Pharm.** 2015 Fev 15;72(4):267-76.

ANSART-PIRENNE H., ROUGER P., NOIZAT-PIRENNE F.L'allo-immunisation anti-érythrocytaire : mécanismes cellulaires. **Transfus Clin Biol.** 2005 Jun;12(2):135-41

BARRETO, J.A. ET. AL. Manual de Hemoterapia. 7ª edição. São Paulo: Autores associados, 2011.

BRAND A. Immunological complications of blood transfusions. **Presse Med.** 2016 Jul-Ago;45(7-8 Pt 2)313-24

BILGIN H, EREN A, KARA S. Hemolytic Anemia and Heart Failure Caused by Anti-C and Anti-E Immunization. **J Coll PhysiciansSurg Pak**, 2016 Jun;26(6):539-40.

GEHRIEA E.A., TORMEYA C.A. - The Influence of Clinical and Biological Factors on Transfusion-Associated Non-ABO Antigen Alloimmunization: Responders, Hyper-Responders, and Non-Responders. **TransfusMedHemother**, 2014 Nov;41(6):420-9..Epub 2014 Nov 17.

ISABELLE M.C.R, SMITS-WINTJENS V.E.H.J., VAN DER BOM J.G., JEANINE M.M.V.K, OEPKES D., LOPRIORE H; Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. **Department of Pediatrics, Leiden University Medical Center, J6-S**; Expert Ver. Hematol. 2017.

OLIVEIRA, M.B.S.C; RIBEIRO, F.C; VIZZONI, A.G (ORGS.). Conceitos básicos e aplicados em Imuno-hematologia. Rio de Janeiro: **EPSJV**, 2013.

SANKARALINGAMP.,JAIN A., BAGGA R., KUMAR P., MARWAHA N. Red cell alloimmunization in RhD positive pregnant women and neonatal outcome. **TransfusApherSci**. 2016 Ago;55(1):153-8.

SMITS-WINTJENS V.E.H.J., WALTHER F.J., LOPRIORE E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. **Seminarsin Fetal& Neonatal Medicine** (2008) 13, 265-271.

ZIMRING J.C., HUDSON K.E. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. **HematologyAmSocHematolEducProgram**. 2016 Dec 2;2016(1):452-456.