



### SISTEMA ABO, HH Y LEWIS

Historia:

Karl Landsteiner, Biólogo, médico patólogo austriaco (1868-1943), 1900. Landsteiner observó que al mezclar la sangre de dos personas había ocasiones en que los glóbulos rojos se aglutinaban formando grumos visibles.

#### Blood grouping based on RBC agglutination (Landsteiner, 1900)

RBC	Dr. St.	Dr. Plee.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Mr. Zar.	Mr. Land.
Serum						
Dr. St.	-	+	+	+	+	-
Dr. Plee.	-	-	+	+	-	-
Dr. Sturl.	-	+	-	-	+	-
Dr. Erdh.	-	+	-	-	+	-
Mr. Zar.	-	-	+	+	-	-
Mr. Land.	-	+	+	+	+	-

(+ agglutination      - no agglutination)

Figura 1. Tomado de: "Review:ABO blood group system" F.Yamamoto. Immunohematology V. 20 Nº 1- 2004

Analizó la sangre de un total de 22 personas, incluyendo la suya, llegó así a descubrir tres tipos distintos de hematíes, denominados A, B y O (C), que daban lugar a reacciones de aglutinación.

Ley de Landsteiner: "Los antígenos y anticuerpos correspondientes no pueden fisiológicamente coexistir en el mismo individuo".

Postulado de Landsteiner: "que había dos antígenos (A y B) y dos anticuerpos contra esos antígenos (anti-A y anti-B-)"

En 1902. Adriano Sturli y Decastello describen el 4to grupo identificado como "AB" (1)

El sistema ABO (número 001 en la clasificación de la ISBT) no solo fue el primer sistema descrito, sino que es el más importante en Medicina Transfusional, ya que siempre existe una presencia sistemática de anticuerpos regulares (activos a 37º C y fijadores de complemento) dirigidos contra los antígenos de los que carece el individuo portador de los mismos, lo que ocasiona reacciones hemolíticas graves en el caso de una transfusión ABO incompatible. (2)

Genes y antígenos sistema ABO:

A diferencia de otros sistemas de grupo sanguíneo, en que los genes codifican directamente para los correspondientes antígenos, en este sistema, los genes A y B codifican para unas enzimas que, son responsables de la síntesis del antígeno correspondiente mediante la transferencia de determinados carbohidratos a precursores glicoproteicos o glicolipídicos en la membrana celular.

La transferasa es responsable de catalizar la reacción por la que un determinado azúcar se une a un sustrato (cadena de carbohidratos) para constituir la estructura antigénica.



Los antígenos de los sistemas de grupos sanguíneos ABO, H, P, I, y Lewis, se encuentran dentro del grupo en las cuales el antígeno es configurado por cadenas de carbohidratos. Los antígenos resultan de la acción de glucosiltransferasas específicas, que añaden a las moléculas precursoras glúcidos de forma secuencial en zonas de las cadenas cortas de los carbohidratos (oligosacáridos). Estos oligosacáridos pueden unirse a moléculas proteicas (glucoproteínas), esfingolípicas (glucoesfingolípidos) o lipídicas (glucolípidos), determinando así los distintos antígenos que componen dichos sistemas. (3)

Los antígenos A, B, H se construyen en cadenas oligosacáridas de 4 tipos (1 a 4). Las formas más abundantes son las cadenas tipo 1 y 2. Los antígenos A, B, H que se expresan en la membrana eritrocitaria se forman en las cadenas de tipo 2. Ver Imágenes tomadas de Manual Técnico (4)

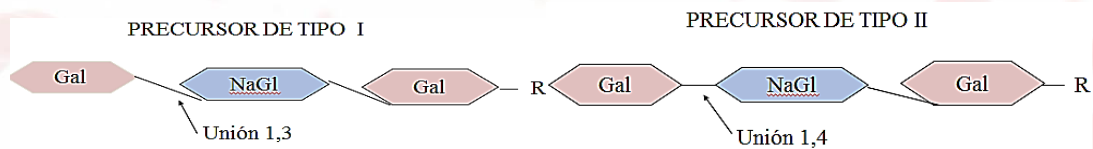


Figura 2. Precursores de grupo sanguíneo ABO. Tomado de: American Association of Blood Banks. Ed 15, 2007

El gen ABO que codifica las transferasas del sistema ABO se localiza en el cromosoma 9, está relacionado con el del sistema Hh (FUT1) y con el (FUT2) del llamado sistema Secretor (Se/se), que no es propiamente un sistema de grupo sanguíneo sino una condición para que algunos antígenos sean secretados a las secreciones. Los locus FUT1 y el FUT2 se encuentran en el cromosoma 19.

Los individuos que poseen el antígeno H son capaces de sintetizar una enzima (Glucosiltransferasa), que añade L-fucosa a una sustancia precursora, determinando la formación de la llamada sustancia H (Antígeno H), que es a su vez la precursora de los antígenos A y B.

La existencia del gen A (del sistema ABO) codifica la síntesis de otra transferasa la N-acetil-galactosil transferasa que añade N-acetil-galactosamina a la sustancia H, transformándola en la sustancia A ó antígeno A (AgA).

El gen B codifica la síntesis de otra transferasa D-galactosil transferasa que añade D-galactosa a la sustancia H, con lo que la transforma en la sustancia B ó antígeno B (AgB). (4)

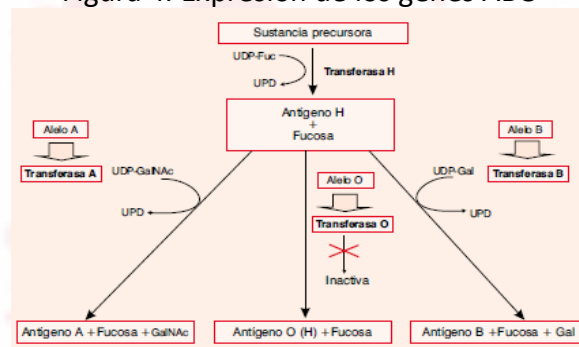


Figura 3. Glucosiltransferasas producidas por los genes sistemas ABO, H y Lewis

Locus	Alelo	Transferasa	Cadena precursora
FUT1(H)	H h	$\alpha$ -2-L-fucosiltransferasa Ninguna	Predominantemente tipo 2
ABO	A B O	$\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminiltransferasa $\alpha$ -3-D-galacosiltransferasa Ninguna	Tipo 1-4 con fucosa inmunodominante
FUT2(SE)	Se se	$\alpha$ -2-L-fucosiltransferasa Ninguna	Predominantemente tipo 1
FUT3(LE)	Le le	$\alpha$ -3/4-L-fucosiltransferasa Ninguna	Predominantemente tipo 1

Tomado de: Grupos sanguíneos eritrocitarios Inmunohematología 2009 (2)

Figura 4. Expresión de los genes ABO



Tomado de: American Association of Blood Banks. Ed 15, 2007 (5)

El gen O no codifica ninguna enzima funcional, por lo tanto en este caso solamente se expresa la sustancia H o antígeno H (AgH).

El alelo activo en el locus (Se/Se o Se/se) es el responsable de la presencia del AgH en secreciones. El 80% de la población es secretora. Las glicoproteínas específicas de grupo se han encontrado en saliva, líquido seminal, lagrimas, sudor, jugos digestivos, bilis, leche materna, líquido pleural, líquido pericárdico y peritoneal, líquido amniótico y en los líquidos de hidroceles y quistes de ovario. (4,6)

Los antígenos ABH se encuentran distribuidos por la mayoría de tejidos endoteliales y epiteliales de nuestro organismo. Por este motivo, en el trasplante de órganos sólidos ABO incompatibles puede producirse una grave reacción hiper-aguda del injerto. Asimismo en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos con incompatibilidad ABO mayor (por ejemplo, receptor O, donante A) puede ocurrir una hemólisis aguda, a menos que los hematíes incompatibles sean separados de las células progenitoras. (2)



Aspectos moleculares de los genes ABO

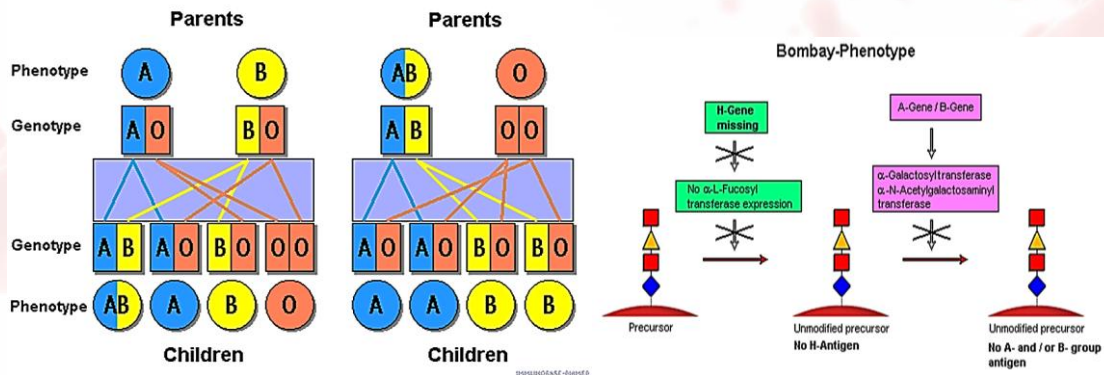
El gen del antígeno A está constituido por 1062 pb que codifican un total de 353 aminoácidos (aa). (1,4)

El gen B es idéntico en un 99% al gen A, y contiene 4 nucleótidos distintos que comportan un cambio de aa en los residuos 176, 235, 266 y 268. (4)

El gen O es amorfo y codifica una proteína funcionalmente inactiva de solo 116 aa, como consecuencia de la delección de una base (G) cerca del extremo 5´terminal de la secuencia codificante, en la posición 261; este cambio comporta la aparición anticipada de un triplete de finalización que interrumpe el proceso de transcripción. (4,7)

El estudio molecular de los genes ABH ha permitido el descubrimiento de nuevos alelos, como el O2, en el que no existe el cambio de base presente en los alelos O "normales". Este alelo es casi idéntico al alelo A1, tiene dos aa distintos: Arg--> Gli en el residuo 176 y Gli-->Arg en el residuo 268 de la proteína. (2)

Figura 5. Herencia del Sistema ABO y Hh



Tomado de: Immunobase DiaMed. (9)

La herencia del sistema ABO sigue las Leyes de Mendel, el término genotipo se refiere al conjunto de alelos heredados provenientes de un determinado gen (por ejemplo AA, AO). El fenotipo se refiere exclusivamente al producto reconocible de estos alelos, es así como de 2 progenitores aparentemente distintos A y B pueden tener hijos de los 4 grupos sanguíneos.

Anticuerpos del sistema ABO

Los anticuerpos en el sistema ABO, aparecen en los primeros 3-6 meses de vida, una vez el individuo ha entrado en contacto con sustancias que muestran una estructura similar a los antígenos ABH, y lo hacen de forma "natural". Generalmente son una combinación de moléculas IgM e IgG que fijan el complemento.

La síntesis de anticuerpos aumenta, alcanza niveles de adulto a los 5 – 10 años y en las etapas tardías de la vida declina.



El anti-A, anti-B y anti-A,B causan reacciones hemolíticas intravasculares severas (RHT), así como casos de enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). (3)

En la literatura se señala que aproximadamente las 2 terceras partes de los casos de EHRN se deben a incompatibilidad ABO. Las personas del grupo O en comparación con las de grupo A o B, son más aptas para formar anti-A, anti-B y anti-A,B tipo IgG. Esto explica por qué el primer hijo (A o B) de una madre tipo O puede ser a menudo afectado con este tipo de incompatibilidad. Títulos de (1:64) o más de anti-A o de anti-B es indicativo de EHRN-ABO. (8)

#### Sistemas asociados al sistema ABO

El sistema Hh (número 018 en la clasificación de la ISBT), se considera que posee dos genes (H y h), siendo los antígenos H los que actúan como precursores moleculares de los antígenos A y B, en tanto que el gen h se considera amorfo. Los hematíes del grupo O carecen de antígenos A y B y su membrana expresa el antígeno H. Existen individuos con un fenotipo excepcional denominado “Bombay” (Oh) (ver figura 5), que carecen de antígenos H, y desarrollan anticuerpos anti-A, anti-B y anti-H potentes. Algunos fenotipos no secretores de grupo A o B tienen niveles muy bajos de eritrocitos que exhiben el antígeno H (denominados fenotipo “para-Bombay”, Ah o Bh). Estos individuos usualmente presentan un anti-H sérico, aunque raramente en títulos altos.(3)

El anti-HI está presente en el suero de individuos con algunos fenotipos “para Bombay” (eritrocitos H-deficientes, secretores) y se encuentra ocasionalmente en personas de grupo A1, A1B y B. El anti-HI no es normalmente activo a 37°C, y unidades de sangre ABO idénticas y compatibles a 37°C, pueden utilizarse para la transfusión. Si el anticuerpo está activo a 37°C, deben usarse unidades ABO idénticas al paciente, en tanto que las unidades de grupo O y A2 están contraindicadas. (3)

#### Sistema Lewis

El sistema Lewis (número 007 de la ISBT) es mucho más que un sistema eritrocitario, ya que los antígenos que lo componen están también presentes en el plasma y en distintas secreciones corporales. Los antígenos del sistema Lewis (Le<sub>a</sub> y Le<sub>b</sub>) se localizan en glucoesfingolípidos solubles que están presentes en la saliva y en el plasma, de donde son posteriormente adsorbidos por la membrana eritrocitaria; derivan de las mismas sustancias precursoras de los antígenos ABH. Están codificados por el gen Le (*FUT3*), y como en el caso de los antígenos A, B y H, resultan de la acción de una fucosil-transferasa. Los individuos que presentan los genes Le y Se, poseen hematíes que exhiben el antígeno Le<sub>b</sub>, pero no el Le<sub>a</sub>; en cambio los que presentan el gen Le pero no el Se, expresan el Le<sub>a</sub>. (3,4)

Los anticuerpos frente a antígenos del sistema Lewis, de forma general no son considerados clínicamente significativos; se producen de forma natural, suelen ser de tipo IgM y fijan el



complemento. No obstante ante la detección de un anti-Le<sub>a</sub>, anti-Le<sub>b</sub> y/o anti-Le<sub>a+b</sub>, deben seleccionarse para la transfusión unidades de concentrados de hematíes compatibles a 37°C en fase de antiglobulina.

No se han implicado anticuerpos frente al sistema Lewis en casos de EHFRN, ya que son de especificidad IgM por lo que no atraviesan la placenta, y además los antígenos de éste sistema no están desarrollados completamente en el neonato, ya que sus niveles de fucosil-transferasa son muy escasos. (3,4)

#### Referencias:

1. F. Yamamoto. "Review: ABO blood group system". Immunohematology V. 20 N° 1-2004.
2. Eduardo Muñiz-Díaz MD. Grupos sanguíneos eritrocitarios. Programa de Postgrado en Medicina transfusional y Terapia tisular y celular Módulo 3. Inmunohematología 2009.
3. Elías Aguilar, Begoña. "Fundamentos de la Transfusión Sanguínea" Administración de sangre y Hemoderivados. Compendio de medicina transfusional. Comunidad Valenciana p- 48- 2004.
4. Manual Técnico, "Grupos sanguíneos ABO, H, Lewis y antígenos relacionados". American Association of Blood Banks. Ed 15, 2007.
5. Carlos Alberto Arbeláez G. Sistema de grupo sanguíneo ABO. Medicina y Laboratorio Vol. 15 # 7 y 8, 2009.
6. Dean L. The ABO Blood group, in Deal L, ed. Blood groups and red cell antigens. Bethesda; NCBI.2005.
7. Lee AH, Reid ME. ABO Blood group system A review of molecular aspects. Immunohematology 2000; 16: 1 – 6.
8. Mollison PL, Engelfried CP, Contreras M. Blood Transfusión Clinical Medicine. 9Th ed. Blackwel Scientific, Oxford; 1997.
9. Immunobase. The educational and reference software programme for immunohaematology, including antibody database. DiaMed a Division of Bio-Rad. 2001